



CATÓLICA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

FOTOBIMODULAÇÃO COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO ACESSÓRIO DE DOENÇAS PERI-IMPLANTARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Universidade Católica
Portuguesa para obtenção do grau de Mestre em
Medicina Dentária

Por:
José Pedro Fonseca Machado

Viseu, 2022



CATÓLICA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

UISEU

FOTOBIMODULAÇÃO COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO ACESSÓRIO DE DOENÇAS PERI-IMPLANTARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Universidade Católica
Portuguesa para obtenção do grau de Mestre em
Medicina Dentária

Por:
José Pedro Fonseca Machado

Orientador: Doutor Professor Tiago Gonçalves Ferreira Borges
Coorientador: Doutor Professor Gustavo Vicentis de Oliveira Fernandes

Viseu, 2022

The only limit to our realization of tomorrow will be our doubts of today.
-- Franklin D. Roosevelt

Agradecimentos

Ao meu orientador Tiago Borges um grande obrigado pelo tempo que “perdeu” comigo e um obrigado por tudo.

Ao meu co-orientador, Gustavo Fernandes, um obrigado por toda a paciência e todo o stress que teve que aturar, um obrigado por me ter passado o” gostinho” de periodontologia.

Aos meus amigos, Francisca Marvão e Ludovico Vozzo por terem feito estes 5 anos mais suportáveis.

À Mariana Santos obrigada por tudo, obrigado por nunca me teres abandonado.

À Carolina Reis um obrigado por toda a motivação e um obrigado por seres quem és para mim, desde sempre e para sempre.

À Cláudia Machado, um grande obrigado por tudo o que fizeste por mim e por tudo o que continuas a fazer.

Ao meu irmão, David Machado, que me passou a paixão de seguir medicina dentária.

À minha mãe por ter movido montanhas e oceanos para que eu possa ser o que sou hoje, um obrigado pelo seu amor incondicional e motivação, e um obrigado por me ter tornado forte para ultrapassar qualquer obstáculo.

Ao meu pai apesar de tudo foste o meu herói, espero que finalmente estejas feliz onde quer que estejas.

Às minhas avós Sónia e Nina as grandes mulheres que foram na minha vida, onde quer que estejam espero que se sintam orgulhosas.

Resumo

Introdução:

Com a corrente evidência científica não existe um protocolo definido para o tratamento das doenças peri-implantares, tais como a mucosite e a peri-implantite, mas, no entanto, existe uma lista de recomendações para obter o melhor resultado final. Objetivo deste estudo é de verificar se o uso de laser é benéfico quando utilizado como terapia coadjuvante a tratamentos cirúrgicos ou não cirúrgicos e de perceber se um dia poderá se tornar um tratamento gold standard para doenças peri-implantares tais como a mucosite e peri-implantite.

Materiais e métodos:

Foi feita uma pesquisa eletrônica nas bases de dados da MEDLINE (NCBI pubmed e PMC), Scopus e Elsevier. As palavras chaves utilizadas nas procuras foram as seguintes: ("periimplantitis" OR "peri-implantitis" OR "mucositis") AND ("low-level laser therapy (LLLT)" OR "photobiomodulation therapy") AND ("clinical" OR "*in vivo*" OR human) or ("CO2" OR "DIODE" OR "ER: YAG" OR "ND:YAG" OR ER,CR:YSGG") AND (Peri-implantitis OR mucositis)

Resultados:

Um total de 2958 estudos foram analisados após a pesquisa com a combinação de palavras-chaves. Foram removidos 951 duplicados. Após uma primeira leitura do título e resumo 1923 publicações foram removidas. Numa segunda leitura foi analisado o full text de 84 artigos por 2 investigadores independentes (JM e GF), neste ponto 77 artigos foram excluídos da revisão, apenas 7 foram escolhidos para integrar na revisão esta seleção foi determinada na base dos critérios de exclusão e inclusão

Conclusão:

Com base nas provas limitadas atualmente disponíveis, não podemos estabelecer nenhuma conclusão por si, devido a heterogeneidade existente e o pequeno número de ensaios incluídos o que foi um problema no âmbito desta revisão. Foi demonstrado que o tratamento a laser dispõe de benefícios, mas continua a ser uma grande dúvida se existe potencial no seu uso no tratamento das doenças peri-implantares.

Palavras-chave: Peri-implantite, Low level light therapy, Fotobiomodulação

Abstract

Introduction:

With the current scientific evidence there is no defined protocol for the treatment of peri-implant diseases, such as mucositis and peri-implantitis, but nevertheless there is a list of recommendations to obtain the best result. The objective of this study is to see if the use of laser is beneficial when used as an adjunctive therapy to surgical or non-surgical treatments and to understand if it may one day become a gold standard treatment for peri-implant diseases such as mucositis and peri-implantitis.

Materials and methods:

An electronic search was performed in MEDLINE (NCBI pubmed and PMC), Scopus and Elsevier databases. The key words used in the searches were as follows: ("periimplantitis" OR "peri-implantitis" OR "mucositis") AND ("low-level laser therapy (LLLT)" OR "photobiomodulation therapy") AND ("clinical" OR "*in vivo*" OR human) or ("CO2" OR "DIODE" OR "ER: YAG" OR "ND:YAG" OR ER,CR:YSGG") AND (Peri-implantitis OR mucositis)

Results:

A total of 2958 studies were analyzed after searching with keyword combination. A total of 951 duplicates were removed. After a first reading of the title and abstract 1923 publications were removed. In a second reading the full text of 84 articles was analyzed by 2 independent researchers (JM and GF), at this point 77 articles were excluded from the review, only 7 were chosen to be part of the review this selection was determined based on the exclusion and inclusion criteria

Conclusion:

Based on the limited evidence currently available, we cannot establish any conclusion per se due to the existing heterogeneity and the small number of included trials which was a problem within the scope of this review. Laser treatment has been shown to have benefits, but it remains a major question whether there is potential for its use in the treatment of peri-implant diseases.

Key words: Peri-implantitis, low level light therapy, photobiomodulation

Índice

AGRADECIMENTOS	VI
RESUMO	X
ABSTRACT	XII
ÍNDICE DE TABELAS	XVIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XX
LISTAGEM DE ABREVIATURAS	XXII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 MUCOSITE	3
1.2 PERI-IMPLANTITE	4
1.3 FOTOBIMODULAÇÃO	5
1.4 TRATAMENTOS	9
1.4.1 Não cirúrgico	9
1.4.2 Cirúrgico	9
1.5 OBJETIVO DO ESTUDO	10
2. MATERIAIS E MÉTODOS	12
2.1 PICO	13
2.2 PALAVRAS-CHAVE	13
2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	14
2.4 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	14
2.5 EXTRAÇÃO DE DADOS	14
2.7 RISCO DE VIÉS	15
3. RESULTADOS	17
3.1 RISCO DE VIÉS	20
3.2 DADOS OBTIDOS	21
4. DISCUSSÃO	31
4.1 PROBLEMAS A NÍVEL DE PROTOCOLO	32
4.2 MICROBIOMA E IMUNOLOGIA	33
4.3 CONCORDÂNCIA ENTRE INVESTIGADORES	36
4.4 ARTIGOS INCLUÍDOS	38
4.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	43
4.6 IMPLICAÇÕES PARA O FUTURO	43
5. CONCLUSÃO	45
6. REFERÊNCIAS	48
7. ANEXOS	55
7.1 ANÁLISE DE VIÉS	56
7.2 PRISMA ABSTRACT CHECK LIST	62
7.3 PRISMA 2020 CHECK-LIST	63

Índice de tabelas

Tabela 1- Tipos de lasers, marcas comerciais e os seus usos. Modificado de Zuhair S. et al. ⁽¹⁰⁾	6
Tabela 2- Informações gerais da extração de dados	21
Tabela 3- Resultados clínicos	22
Tabela 4- Parâmetros	29

Índice de figuras

Figura 1- Identificação de estudos.....	18
Figura 2- Risco de Viés.....	20
Figura 3- Percentagem de viés.....	20

Listagem de abreviaturas

PBM- Photobiomodulation

LLLT- Low-level Light Therapy

PD- Probing depth

BOP- Bleeding on probing

CAL- Clinical attachment loss

PI- Plaque index

REC- Recessão da mucosa

NM- Nanómetro

CCO- Citocromo c oxidase

ATP- Adenosina Trifosfato

NAD⁺- Dinucleótido de Adenina e Nicotinamida +

LED- Light Emitting Diodes

TGF- β 1- Transforming growth factor β 1

PRISMA- *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

PICO- População, Intervenção, Comparação e Outcomes

PPD- Peri-implant pocket depth

IL- interleucina

1. Introdução

Com a corrente evidência científica não existe um protocolo definido para o tratamento das doenças peri-implantares, tais como a mucosite e a peri-implantite, mas, no entanto, existe uma lista de recomendações para obter o melhor resultado final. O tratamento de doenças peri-implantares é muitas vezes limitado pelo acesso ao implante, que muitas vezes pode necessitar uma abordagem cirúrgica, o que poderá causar dor ao paciente e outras comorbidades associadas.⁽¹⁾ Mesmo após a terapêutica não existe uma garantia que o implante não seja perdido. Novas metodologias dentro da fotobiomodulação ou também conhecida como Low Level Light Therapy (LLLT) começaram a ser estudadas.

As recomendações de tratamento da peri-implantite normalmente passam pelas seguintes:

- Curetagem
- Antibióticos
- Corante exógeno

O objetivo do tratamento será de reduzir a inflamação presente e de provocar uma resposta de regeneração tecidual⁽²⁾ mas muitas vezes a resolução da doença não é possível, então é necessário redirecionar a terapêutica para a redução da profundidade de sondagem ou Pocket Depth (PD), do sangramento a sondagem ou Bleeding on Probe (BOP) e também de controlar o biofilme existente.⁽¹⁾

1.1 Mucosite

A mucosite pode ser classificada como uma lesão do tipo inflamatório que se dá a nível dos tecidos circundantes do implante, esta não demonstra a perda de osso marginal a nível do implante como ocorre na peri-implantite, progride pela acumulação de biofilmes bacterianos nos tecidos peri-implantares saudáveis, mas, no entanto, poderá não ser induzida por biofilme, mas sim como causa de doenças orais como o Líquen Plano, o que resultará numa destruição mais rápida dos tecidos peri-implantares. Normalmente tem como sinais clínicos a vermelhidão, edema, sangramento aquando da sondagem e supuração, trata-se de uma situação clínica reversível e a resolução completa poderá demorar mais de 3 semanas.⁽³⁾ Esta pode apresentar secreção purulenta e tecido edemaciado com um pouco de ganho de volume, após a remoção da prótese podemos normalmente verificar a hemorragia proveniente da bolsa peri-implantar e também se observa uma perda de queratinização devido a ação inflamatória. A avaliação da presença de mucosite deve sempre incluir uma avaliação do sangramento após sondagem, a mucosite partilha de facto muitas características em comum com a gengivite. Como esta é um obvio precursor da peri-implantite, o tratamento da mucosite aparenta ser um requisito importante na prevenção da peri-implantite.⁽⁴⁾ A prevalência da mucosite encontra-se entre os 39.4 a 80%,⁽⁵⁾ no entanto foi observado que em pacientes, não utilizadores de objetos de limpeza interproximal ou escovas tuft, a prevalência de mucosite poderia alcançar os 81.31%. Estudos recentes mostraram poderá também existir uma conexão entre a mucosite e a quantidade de tecido queratinizado presente, e que mesmo que seja implementada uma boa higiene oral e uma boa manutenção periodontal, um implante com menos de 2 milímetros de gengiva queratinizada apresenta uma maior probabilidade de ocorrer sangramento e também apresentava uma maior probabilidade de recessão dos tecidos gengivais vestibulares.⁽⁶⁾ O tratamento da mucosite requer uma remoção completa do biofilme supra e infra gengival, cálculo e outros depósitos encontrados na cavidade oral, com assistência de curetas, ultrassons, clorexidina e colutórios, que podem ser usados com o desbridamento mecânico para melhorias no tratamento⁽⁷⁾

1.2 Peri-implantite

A peri-implantite é uma condição a nível patológico que se manifesta nos tecidos envolventes do implante, é caracterizada por inflamação do tecido conjuntivo e por uma perda progressiva de osso de suporte, os sinais clínicos incluem inflamação dos tecidos verificado por um aumento do sangramento a sondagem, perda óssea visível, vermelhidão, edema, aumento da profundidade de sondagem e poderá apresentar supuração ou não. Vários fatores tais como morfologia da mucosa peri-implantar e posição do implante influenciam a aparência da inflamação. A prevalência reportada desta patologia apresenta-se entre os 7-37% ⁽⁷⁾

Tem como fatores de risco ⁽⁷⁾ e ⁽⁸⁾:

- Histórico de periodontite
- Tabagismo
- Diabetes
- Má higiene oral
- Alcoolismo
- Superfície do implante

Outros fatores de risco incluem ⁽⁷⁾

- Cimento retido e em excesso
- Presença de certos tipos de bactérias
- Stress mecânico excessivo

A peri-implantite afeta inicialmente a parte marginal dos tecidos peri-implantares, o implante pode continuar em função por um período de tempo variável. Esta perda é ser simétrica, existindo uma perda óssea uniforme em vestibular, lingual/palatino, mesial e distal. No entanto a morfologia dos defeitos ósseos pode variar segundo a dimensão vestibulolingual da crista alveolar. Em sítios onde a largura da crista alveolar excede o defeito ósseo, a parede lingual e vestibular poderão ser mantidas criando uma forma de cratera, no entanto em sítios onde a largura é menor que o defeito ósseo as paredes linguais e vestibulares irão ser totalmente reabsorvidas. A mobilidade do implante não é, portanto, um sinal essencial para a doença, mas pode ocorrer durante a

progressão final o que irá indicar uma perda completa de integração e que leva a perda do implante. ⁽⁴⁾

1.3 Fotobiomodulação

Fotobiomodulação é em facto uma forma de tratamento que usa luz não ionizante que pode incluir lasers, Light Emitting Diodes (LED) no espectro visível e infravermelho, esta terapêutica não produz um aquecimento significativo da temperatura do alvo ao contrário de lasers utilizados em ablação tecidular e laser cirúrgicos de alta intensidade. O laser utilizado nesta terapêutica apresenta normalmente um comprimento de onda típico de 600 a 1200 nm, com uma dose recomendada de 2-8 J/cm² para uma produtividade celular ótima. O objetivo desta terapêutica é a aliviação de sintomas dolorosos, da inflamação, imunomodulação e uma promoção de regeneração tecidular. ⁽⁹⁾

Normalmente quando falamos de fotobiomodulação podemos falar de 5 tipos de laser diferentes:

- Nd: YAG
- CO₂
- Díodo
- Er,Cr:YSGG
- Er: YAG

Podemos ver os diferentes tipos de lasers, como também marcas comerciais e os seus usos na tabela 1

Tabela 1- Tipos de lasers, marcas comerciais e os seus usos. Modificado de Zuhair S. et al.⁽¹⁰⁾

Laser	Marcas	Usos
Nd:YAG	Fotona Periolase B&B Systems Fisioline	<ul style="list-style-type: none"> • Descontaminação das bolsas periodontais • Acesso ao implante • Remoção de calculo • Patógenos pigmentados
CO₂	Quanta System LASRAM Bison A.R.C Limmer Laser	<ul style="list-style-type: none"> • Descontaminação de bolsas periodontais • Peri-implantite • Acesso ao implante • Vaporizar a água intracelular dos patógenos • Descontaminação da superfície do implante
Diodo	Sirona Medency DenMat Elexxion	<ul style="list-style-type: none"> • Descontaminação de bolsas gengivais • Peri-implantite • Acesso ao implante • Patógenos pigmentados • Descontaminação da superfície do implante
Er,Cr:YSGG	Biolase	<ul style="list-style-type: none"> • Descontaminação de bolsas gengivais • Peri-implantite • Acesso ao implante • Remoção de calculo • Descontaminação da superfície do implante
Er:YAG	B&B Systems Doctor Smile Light Instruments Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> • Descontaminação de bolsas gengivais • Peri-implantite • Acesso ao implante • Remoção de calculo • Descontaminação da superfície do implante

Os lasers podem ser usados como métodos complementares a tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos que podem melhorar aspectos da mucosite ou peri-implantite ⁽¹¹⁾

Esta terapêutica com base no laser aparenta funcionar por através de três grandes mecanismos:

- Enzima Citocromo C Oxidase
- Recetores membranares
- Fatores de crescimento

A enzima CCO ou citocromo c oxidase é a unidade IV da cadeia respiratória mitocondrial, esta está envolvida na síntese e produção de Adenosina Trifosfato (ATP), com a utilização da fotobiomodulação ocorre um aumento do metabolismo mitocondrial, e da absorção de fotões pela enzima o que inicia a cascata, isto leva a aumento da produção de moléculas ATP e espécies reativas de oxigénio, este processo centra-se na interação entre a ATP sintetase e o Dinucleótido de Adenina e Nicotinamida + (NAD⁺) para ativar a sintetização de ATP. ^{(12),(13)}

As espécies reativas de oxigénio têm um papel importante neste mecanismo devido ao facto de que o oxigénio é o aceitador predominante de eletrões na cadeia de transporte, estas são intermediárias químicas que interagem com outras moléculas biológicas, tendo papéis importantes na sinalização celular, regulação do ciclo celular, ativação enzimática, como também na produção de ácido nucleico e proteínas, as espécies reativas mais comuns são o peróxido de hidrogénio, superóxido e óxido nítrico.

A produção de espécies reativas induzidas pela fotobiomodulação faz com que estas interajam com outras células para modular a ativação de Transforming growth factor (TGF- β 1) que é um fator de crescimento. A absorção de luz pelos recetores membranares e transportadores modula iões chave como o cálcio, protões e a bomba de sódio potássio, este último é importante no mecanismo analgésico e inflamatório da fotobiomodulação. Tratamentos com base nesta terapêutica mostraram promover migração epitelial, proliferação, infiltração inflamatória, vigilância imunológica e síntese de matriz fibroblástica. ⁽¹²⁾

Não existe, no entanto, um consenso entre a comunidade científica se é benéfico o uso desta terapia.

Alguns estudos verificaram uma redução de sangramento a sondagem quando a esta foi utilizada ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ e outros estudos não verificaram alguma diferença. ^(17, 18)

Quando comparamos a eficácia de um desbridamento mecânico com utilização do laser ou sem, percebemos que a falta de consenso é inalterável, existem estudos que demonstram resultados positivos^(14, 19) como negativos. ^(17, 20)

Quando falamos em estabilidade do implante o problema continua, alguns autores concluíram que a fotobiomodulação teve uma influência positiva ^(21, 22) como afirmam que não teve qualquer influência ⁽²³⁾

Esta falta de consenso pode ser explicada pelos diferentes protocolos usados, porque de facto não existe um protocolo standard até ao momento. São utilizados laser diferentes, com diferentes pontas, diferentes doses de irradiação o que pode causar resultados conflituosos.

Neste momento já sabemos que há certas atenções que temos que ter no uso do laser, tais como:

- Usar uma distância de irradiação de 10 mm para minimizar a reflexão do laser ⁽²¹⁾
- Usar um nível de energia menor que 16J/cm² pois valores superiores bloqueiam a migração celular ⁽²⁴⁾

Também devemos ter atenção a área de irradiação, pois uma área pequena com um output grande irá aumentar a radiação recebida pelo paciente, este output deve ser mudado conforme o tratamento em mãos, no entanto também não devemos usar um output pequeno numa área limitada pois pode comprometer o outcome clínico ⁽⁹⁾

São feitos múltiplos avisos na utilização do laser em implantes de titânio pois este pode danificar os mesmos e como o titânio tem uma taxa refletiva grande pode elevar a temperatura e produzir uma carbonização dos tecidos ósseos adjacentes, ⁽²⁵⁾ a utilização do laser deve ser feita por um profissional treinado e com experiência.

1.4 Tratamentos

1.4.1 Não cirúrgico

Esta terapêutica não cirúrgica envolve o desbridamento das superfícies do implante com o objetivo de remover o cálculo e o biofilme instalado, esta deve ser feita com curetas de carbono para não danificar a superfície implantar, ultrassons também podem ser usados, mas com pontas não metálicas. Este normalmente é usado num estado inicial de mucosite ou numa lesão incipiente de peri-implantite com algum sucesso. O tratamento de lesões mais avançadas normalmente é ineficaz, mesmo em combinação com outros métodos. O seu grande problema é a acessibilidade ao local do implante ⁽⁷⁾

1.4.2 Cirúrgico

Procedimentos cirúrgicos são tratamentos de uma única fase, que permitem o acesso direto a superfície do implante, que é o objetivo desta terapêutica, para um melhor desbridamento e limpeza das superfícies, nesta técnica o desbridamento das superfícies é feito com curetas de fibra de carbono, e ultrassons com pontas plásticas como na técnica não cirúrgica. O tratamento do defeito ósseo peri-implantar pode ser depois tratado de duas maneiras, pela técnica regenerativa e pela técnica ressectiva ⁽⁷⁾

Dentro do cirúrgico ainda temos a implantoplastia, esta consiste na remoção das espiras do implante de maneira a alisar a superfície com instrumentos rotativos, é feita com o objetivo de remover o titânio contaminado e de criar uma nova superfície estéril, e ao remover estas espiras também torna a superfície menos retentiva. ⁽²⁶⁾

1.5 Objetivo do estudo

Tendo em consideração toda a informação referida até agora, é notado que pode existir uma benesse na aplicação do uso de laser em tratamento de doenças peri-implantares, mas, no entanto, também deixa explícito uma necessidade de elaborar um protocolo fixo e que seja aceite pela restante comunidade científica. Objetivo deste estudo é de verificar se o uso de laser é benéfico quando utilizado como terapia coadjuvante a tratamentos cirúrgicos ou não cirúrgicos e de perceber se um dia poderá se tornar um tratamento gold standard para doenças peri-implantares tais como a mucosite e peri-implantite. Com este objetivo em mente o pretendido é realizar uma revisão sistemática da literatura existente até a data e de extrair evidência científica imparcial sobre o tema.

2. Materiais e métodos

A literatura acessível foi identificada e escrutinada, seguindo uma metodologia rigorosa com etapas determinadas e fixas, feita através da checklist da PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*), sendo assim possível realizar um estudo com um nível de rigor científico alto.

2.1 PICO

A questão de investigação foi formulada de acordo com a metodologia PICO (População, Intervenção, Comparação e Outcomes)

- População- Pacientes diagnosticados com peri-implantite ou mucosite peri-implantar de acordo com a classificação de doenças periodontais e peri-implantares e condições de 2017
- Intervenção: utilização da fotobiomodulação como tratamento acessório
- Comparação: entre o uso e o não uso de laser
- Outcomes: Resolução da doença

Sendo assim a questão de investigação é a seguinte: Pode a fotobiomodulação ser usada para obter a resolução de doenças peri-implantares com resultados satisfatórios que indiquem a sua utilização como um método acessório a procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos?

2.2 Palavras-chave

Foi feita uma procura eletrónica nas bases de dados da PubMed/MEDLINE, PMC, Scopus e Elsevier. As palavras chaves utilizadas nas procuras foram as seguintes: ("periimplantitis" OR "peri-implantitis" OR "mucositis") AND ("low-level laser therapy (LLLT)" OR "photobiomodulation therapy") AND ("clinical" OR "*in vivo*" OR human) or ("CO2" OR "DIODE" OR "ER: YAG" OR "ND:YAG" OR ER,CR:YSGG") AND (Peri-implantitis OR mucositis).

2.3 Critérios de inclusão

- 1- Pacientes diagnosticados com peri-implanite ou mucosite peri-implantar de acordo com a classificação de doenças periodontais e peri-implantares e condições de 2017;
- 2- Estudos clínicos randomizados em que estudem a eficácia de PBM/LLLT no tratamento acessória cirúrgico ou não cirúrgico de peri-implantite e mucosite;
- 3- Idade da amostra ≥ 18 anos;
- 4- estudos em Português, Francês, Inglês e Espanhol;
- 5- Estudos que reportaram pelo menos um dos seguintes parâmetros: PD, CAL, BOP, Pi, GI e
- 6- N ≥ 10 .

2.4 Critério de exclusão

- 1- Pacientes com doenças sistêmicas não controladas ou medicações que podem influenciar as variáveis dos resultados;
- 2- *In vitro* e *in vivo* (animais);
- 3- Revisões narrativas/sistemáticas, meta análises, case series, comentários, entrevistas e atualizações;
- e 4- Fumadores pesados.

2.5 Extração de dados

Uma tabela foi elaborada a partir dos estudos selecionados com as seguintes informações: Autor e ano, Nome do jornal de publicação, Quantidade da amostra, Idade, Duração do estudo, Parâmetros avaliados e Conclusão.

2.5 Seleção dos artigos

Após uma primeira leitura do título e resumo (JM e GF) foi feita a primeira etapa de seleção dos artigos. Em uma segunda etapa, foi analisado a leitura integral dos artigos que passaram para esta fase, sempre por 2 investigadores independentes (JM e GF), seguindo os critérios de exclusão e inclusão.

2.7 Risco de viés

Todos os estudos selecionados foram sujeitos a uma avaliação qualitativa. A avaliação de viés foi feita através da ferramenta ROB2 por dois investigadores independentes (JM e GF) esta análise é utilizada para avaliar o risco de viés em estudos clínicos randomizados em que foca cinco grupos: Processo de randomização, deviação de intervenções intencionadas, dados finais em falta, medição dos dados e seleção do resultado reportado, onde cada grupo é classificado como “baixo risco”, “médio risco” e “alto risco”.

3. Resultados

Um total de 2958 estudos foram analisados após a procura com a combinação de palavras-chaves supramencionadas. Foram removidos 951 artigos duplicados. Após uma primeira leitura do título e resumo 1923 publicações foram removidas, o alto número de possíveis estudos relevantes pode ser explicado pela falta de especificidade de procura em certas bases de dados. Numa segunda leitura foi analisado o texto integral de 84 artigos por 2 investigadores independentes (JM e GF), neste ponto 77 foram eliminados e apenas 7 foram escolhidos para integrar na revisão. Esta seleção foi determinada na base dos critérios de exclusão e inclusão, com um índice de Kappa de Cohen = 0.96. Um total de 2355 artigos foram encontrados na base de dados da MEDLINE, 102 na Elsevier e por fim 401 na Scopus. Esta revisão encontra-se registada no PROSPERO com o id: CRD42021292203

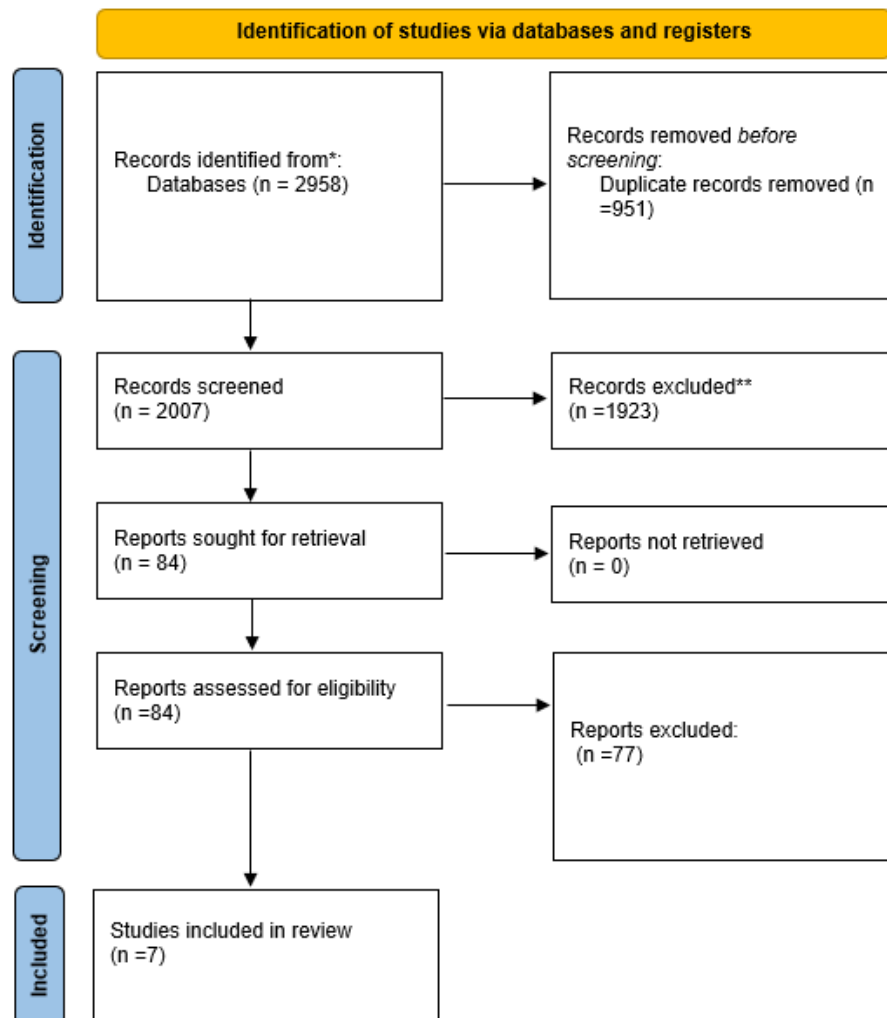


Figura 1- Identificação de estudos

Para avaliar o efeito do uso de laser no controlo e/ou resolução de doenças peri-implantares foram avaliados parâmetros clínicos como PD, CAL, BOP, PI, REC os quais estão descritos abaixo e também foram inseridos nas tabelas 2 e 3.

Estes são os elementos padrões avaliados

1. PD- Profundidade de sondagem
 - É utilizada uma sonda periodontal, e é medida a partir da margem gengival ao fundo do sulco/bolsa
2. CAL- Perda clínica de inserção
 - É o descolamento patológico das fibras de colagénio do cemento e a concomitante recessão do epitélio em direção a raiz
3. BOP- sangramento à sondagem
 - Ocorre quando existe alguma patologia em que provoca o sangramento através da estimulação do sulco/bolsa
4. PI- Índice de placa
 - O índice de placa presente no individuo
5. REC- Recessão da mucosa

3.1 Risco de viés

Todos os estudos selecionados foram sujeitos a uma avaliação qualitativa, onde nenhum estudo declarou conflitos de interesse ou declarou receber compensações, todos são estudos clínicos randomizados. A avaliação de viés foi feita através da ferramenta ROB2⁽²⁷⁾. Podemos ver os resultados da avaliação na figura 2 e 3.



Figura 2- Risco de Viés.

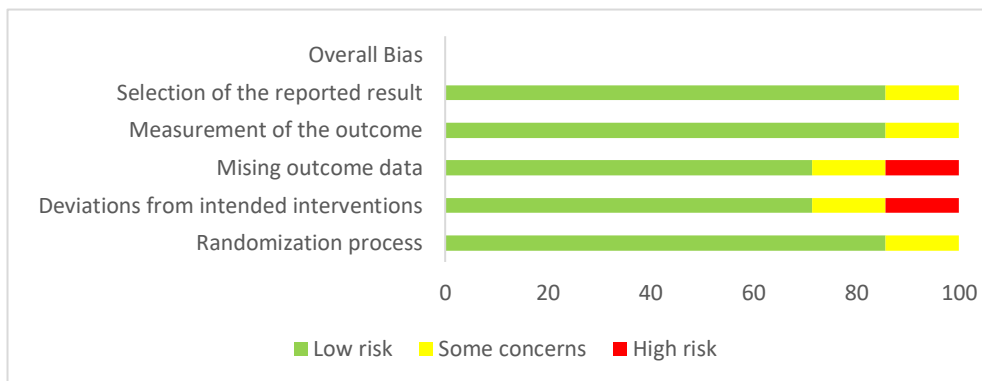


Figura 3- Percentagem de viés

3.2 Dados obtidos

Tabela 2- Informações gerais da extração de dados

Estudo e ano	Nome do jornal de	Tamanho da amostra	Idade Média	Duração do estudo	Parâmetros avaliados	Conclusão
Schwarz et al. 2012	Photomed Laser Surg	32	60.8	6	BOP, REC, CAL, PI	Não demonstrou impacto
Papadopoulos et al.	Clin Oral Implants Res.	19	55	6	CAL, BOP, PI, PPD	Não demonstrou
Sánchez-Martos et	Clin Oral Implants Res.	68	57	3	PI, BOP, PPD, REC, CAL	Pode ser considerado benéfico
Romeo et al. 2016	Int J Dent	40	34-68	6	PI, PPD, BOP	Pode ser considerado benéfico
Bassetti et al. 2014	J Clin Exp Dent.	40	58	12	BOP, PPD, CAL, REC, PI	Pode ser considerado benéfico
Aimetti et al. 2019	Clin Oral Invest	220	57.5	3	PI, BOP, PPD	Não demonstrou
Arisan et al. 2015	J Clin Periodontol	10	55.1	6	PI, BOP, PPD, CAL	Não demonstrou impacto

Tabela 3- Resultados clínicos

Estudo e ano	Grupo	BOP		PD		PI		CAL		REC	
		Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Schwarz et al. 2012	Controlo	100 ± 0.0%	45.0 ± 31.2%	5.5 ± 1.8mm	3.1 ± 0.6mm	0.7 ± 0.6	1.2 ± 0.9	6.7 ± 2.2mm	4.5 ± 1.4mm	1.2 ± 1.2mm	1.4 ± 1.3mm
	Laser	93.3 ± 18.7%	45.5 ± 33.0%	5.1 ± 1.6mm	3.4 ± 0.6mm	0.7 ± 0.5	1.1 ± 0.9	6.4 ± 2.0mm	4.9 ± 1.1mm	1.3 ± 0.9mm	1.5 ± 1.0mm
Papadopoulos et al. 2015	Controlo	93.8 %	31.3%	5.52 mm	4.31 mm	37.5 %	20.8%	4.94 mm	4.77 mm		
	Laser	81.2 %	23.8%	5.92 mm	4.44 mm	16.7 %	7.1%	5.25 mm	4.46 mm		
Sánchez-Martos et al. 2020	Controlo	1.18 ± 0.7	0.57 ± 0.3	1.3 ± 0.4 mm	1. ± 0.3mm	0.7 ± 0.4	0.51 ± 0.37	1.3 ± 0.3 mm	1.1 ± 0.15m m	0.03 ± 0.07 mm	0.06 ± 0.12mm
	Laser	1.18 ± 0.8	0.26 ± 1.7	1.3 ± 0.4 mm	1.1 ± 0.1 mm	0.8 ± 0.5	0.48 ± 0.34	1.3 ± 0.3 mm	0.96 ± 0.1m m	0.02 ± 0.05 mm	0.11 ± 0.02mm
Romeo et al. 2016	Controlo	100%	10%	5 mm	3mm	62%	25%				
	Laser	100%	0%	5 mm	2mm	60%	17%				
Bassetti et al. 2014	Controlo	4.41 ± 1.47	1.55 ± 1.26	4.4 ± 0.8 mm	3.8 ± 0.85 mm	0.2 ± 0.3	0.00 ± 0.00	2.7 ± 0.7 mm	2.4 ± 0.70 mm	1.7 ± 1.0 mm	1.4 ± 1.18 mm
	Laser	4.03 ± 1.66	1.74 ± 1.37	4.2 ± 0.6 mm	4.1 ± 0.81 mm	0.1 ± 0.2	0.01 ± 0.04	2.7 ± 0.7 mm	2.6 ± 0.94 mm	1.5 ± 0.9 mm	1.5 ± 0.86 mm
Aimetti et al. 2019	Controlo	46.2 ± 25.6%	26.8 ± 23.0%	3.4 ± 0.9 mm	3.0 ± 0.7 mm	30.6 ± 28.1%	12.6 ± 16.3%				
	Laser	48.3 ± 26.9%	23.2 ± 23.5%	3.5 ± 0.7 mm	2.9 ± 0.6 mm	34.4 ± 28.8%	11.2 ± 18.8%				
Arisan et al. 2015	Controlo	100%	13.3%	4.4 ± 0.4 mm	4.17 ± 0.4 mm	91.7%	25.0%;	2.35 ± 0.56 mm	2.63 ± 0.53 mm		
	Laser	100%	0%	4.7 ± 0.7 mm	4.54 ± 0.7 mm	91.7%	29.2%	2.13 ± 0.47 mm	2.79 ± 0.48 mm		

Esta revisão sistemática incluiu 7 estudos clínicos randomizados que reportaram resultados no tratamento da peri-implantite e mucosite peri-implantar após terapia laser. Apenas estudos clínicos randomizados com número adequado de amostra foram selecionados de maneira a manter o alto nível de evidência científica. Dos 7 artigos 6 utilizaram o laser de diodo e apenas 1 utilizou um laser de Er:YAG.

No primeiro artigo de Schwarz *et al.*⁽²⁸⁾ foi estudada uma amostra de 32 pacientes dos quais 11 eram homens e 21 mulheres, estes apresentavam uma idade média de 60.8. Após terem sido divididos em 2 grupos, o de controlo e o de teste, ambos receberam desbridamento mecânico com recurso a curetas de plástico, pellets de algodão e uma solução salina estéril, o grupo de teste foi depois submetido a laser, neste caso Er: YAG. Antes do tratamento experimental ambos os grupos foram submetidos a uma instrumentação não cirúrgica com curetas de plástico em combinação com clorexidina a 0,2% e aplicação subgingival na sua forma de gel, também com concentrações de 0,2% para reduzir a inflamação. Nas 2 semanas antes do estudo todos os pacientes foram também submetidos a cirurgia de acesso para a remoção do tecido de granulação e para a realização de uma implantoplastia. Este estudo teve uma duração de 6 meses.

- Em relação ao sangramento à sondagem, os valores iniciais foram de $100 \pm 0,0\%$ no grupo de controlo e de $93,3 \pm 18,7\%$ no grupo de teste, os valores finais foram de $45,0 \pm 31,2\%$ no grupo de controlo e de $45,5 \pm 33,0\%$ no grupo de teste.
- Relativamente à profundidade de sondagem foi observado um valor de $5,5 \pm 1,8$ mm no grupo de controlo e de $5,1 \pm 1,6$ mm no grupo de teste, estes valores baixaram para $3,1 \pm 0,6$ mm e para $3,4 \pm 0,6$ mm no grupo de controlo e teste respetivamente.
- Relativamente ao índice de placa os valores iniciais foram de $0,7 \pm 0,6$ no grupo de teste e de $0,7 \pm 0,5$ no grupo de controlo, estes valores aumentaram no final do estudo para $1,2 \pm 0,9$ no grupo de controlo e $1,1 \pm 0,9$ no grupo de teste.

- Na perda de inserção clínica os valores iniciais foram de $6,7 \pm 2,2$ mm no grupo de controlo e de $6,4 \pm 2,0$ mm no grupo de teste, estes valores diminuíram no final do estudo para $4,5 \pm 1,4$ mm e para $4,9 \pm 1,1$ mm no grupo de controlo e no grupo de teste respetivamente.
- Em relação as recessões os valores iniciais foram de $1,2 \pm 1,2$ mm no grupo de controlo e de $1,3 \pm 0,9$ mm no grupo de teste estes valores aumentaram no final do estudo para $1,4 \pm 1,3$ mm e de $1,5 \pm 1,0$ mm no grupo de controlo e no grupo de teste respetivamente.

No segundo artigo, Papadopoulos *et al.* ⁽²⁹⁾, foi estudada uma amostra de 19 pacientes dos quais 12 eram mulheres e 7 eram homens, com uma idade média de 55, foram divididos em 2 grupos, um de controlo e outro de teste. No grupo de controlo foi realizada uma cirurgia de acesso com instrumentação mecânica do implante, no grupo de teste a mesma terapia foi feita, mas com a adição do laser.

- Em termos de sangramento a sondagem os resultados iniciais apontaram para um valor inicial de 93,8% no grupo de controlo e no grupo de teste foi em 81,2% dos elementos da amostra de teste. Na marca dos 6 meses os valores do grupo de controlo desceram para 31,3% e no grupo de teste desceram para 23,8%.
- Em relação a profundidade de sondagem os valores iniciais encontram-se a 5,52 mm para o grupo de controlo e 5,92 no grupo de teste estes valores após o período de 6 meses desceram para 4,31 e 4,44 no grupo de controlo e no grupo de teste respetivamente.
- O índice de placa foi observado a um valor inicial de 37,5% para o grupo de controlo e de 16,5% no grupo de teste, estes valores foram então diminuídos no final do período de estudo para 20,8% no grupo de controlo e de 7,1% no grupo de teste.
- Relativamente a perda de inserção clínica os valores iniciais encontram-se a 4,94 mm para o grupo de controlo e de 5,25 mm no grupo de teste, após o período de estudo os valores diminuíram para 4,77 mm no grupo de teste e para 4,46 no grupo de controlo.

No terceiro artigo, Sánchez-Martos *et al.* ⁽³⁰⁾, foi utilizado um tamanho de amostra de 68 pacientes dos quais 40 eram homens e 28 mulheres. 34 deles foram atribuídos ao grupo de controlo e os restantes 34 foram atribuídos ao grupo de teste. Todos os pacientes receberam o tratamento não cirúrgico convencional seguido pelo desbridamento mecânico com curetas de plásticos e com ultrassons, o sulco foi posteriormente irrigado com 0,12% de clorexidina + 0,05% de cloreto de cetilpiridínio, no grupo de teste foi posteriormente utilizado o laser de dióxido. Com uma duração de estudo de 3 meses foram obtidos vários parâmetros tais como PI, BOP, PPD, REC, CAL.

- Em relação aos resultados do sangramento a sondagem os valores iniciais no grupo de controlo foram $1,18 \pm 0,7$ e no grupo de teste $1,18 \pm 0,8$, após 3 meses os números diminuíram para $0,57 \pm 0,3$ no grupo de controlo e em relação ao grupo de teste o valor diminuiu para $0,26 \pm 0,17$.
- Em relação a profundidade de sondagem os valores médios no início do estudo foram $1,3 \pm 0,4$ em ambos os grupos no final dos 3 meses os valores diminuíram para $1,1 \pm 0,3$ mm no grupo de controlo e $1,1 \pm 0,1$ mm no grupo de teste.
- Quanto aos valores de base do índice de placa no início do estudo, para o grupo de controlo foram $0,7 \pm 0,4$ e o grupo de teste mostrou que $0,8 \pm 0,5$, estes valores foram mais tarde reduzidos para $0,51 \pm 0,37$ para o grupo de controlo e $0,48 \pm 0,34$ para o grupo de teste após o período de 3 meses.
- Em relação aos valores CAL, os valores iniciais foram $1,3 \pm 0,3$ mm em ambos os grupos, após os 3 meses os valores diminuíram para $1,1 \pm 0,15$ mm no grupo de controlo e $0,96 \pm 0,1$ mm no grupo de teste.
- Relativamente ao REC os valores no grupo de controlo foram $0,03 \pm 0,07$ mm e no grupo de teste foram $0,02 \pm 0,05$ mm, nos 3 meses, os valores foram $0,06 \pm 0,12$ mm no grupo de controlo e $0,11 \pm 0,02$ mm no grupo de teste.

No quarto artigo, Romeo *et al.* ⁽³¹⁾, foi utilizada um tamanho de amostra de 40 pacientes com uma duração de 6 meses, foi efetuado descontaminação mecânica e manual da cavidade oral com ajuda de um jato de ar, o cálculo exposto com pó de glicina, que foi depois removida com um piezo, seguido com desbridamento da raiz, esta foi feita em bolsas maiores >4 mm com curetas de plástico, de seguida o grupo de teste recebeu um tratamento fotodinâmico antimicrobiano, apenas BOP, PPD e PI foram registados.

- Valores iniciais de BOP foram de 100% em ambos o grupo, este valor diminui posteriormente para 0% no grupo de teste e de 10% no grupo de controlo.
- Falando agora de PD os valores iniciais foram de 5mm para ambos grupos, após o tempo de estudo os valores diminuíram para 2 mm no grupo de teste e para 3 mm no grupo de controlo.
- Falando de PI os valores iniciais foram de 60% no grupo de teste e 62% no grupo de controlo, após os 6 meses os valores baixaram para 17% no grupo de teste e para 25% no grupo de controlo.

No quinto artigo, Bassetti *et al.* ⁽³²⁾, foi utilizada uma amostra de 40 pacientes com idade média de 58 anos e com uma duração de 12 meses, neste estudo apenas um implante por paciente foi considerado, os pacientes receberam indicações para utilização de Superfloss no implante antes da desbridagem mecânica, esta foi feita com curetas de titânio e com um jato de glicina subgingival para a remoção de biofilme. Os implantes no grupo de teste receberam um tratamento com o laser de diodo com um comprimento de onda de 660nm e com uma densidade 100 mW, de seguida foi utilizada um corante de cloreto de fenotiazina aplicado subgingival, após 3 min as bolsas foram irrigadas com 3% de peróxido de hidrogénio, cada bolsa foi também submetida a 10s de laser segundo o protocolo do fabricante, os pacientes foram instruídos a continuar a usar o fio dentário após o tratamento. Implantes no grupo de controlo e de teste receberam também uma única dosagem de microesferas de cloridrato de minociclina. Os parâmetros registados foram BOP, PPD, CAL, REC, PI e também análise bacteriológica do fluido crevicular.

- Em relação a BOP os valores iniciais encontravam-se a $4,41 \pm 1,47$ no grupo de controlo e de $4,03 \pm 1,66$ de para o grupo de teste, este valor diminuiu depois para $1,55 \pm 1,26$ e para $1,74 \pm 1,37$ no grupo de controlo e de teste respetivamente.
- Relativamente a PD valores médios no início do estudo encontravam-se a volta de $4,4 \pm 0,8$ mm no grupo de controlo e de $4,2 \pm 0,6$ mm no grupo de teste, após os 12 meses os valores baixaram para $3,8 \pm 0,85$ mm no grupo de controlo e para $4,1 \pm 0,81$ mm no grupo de teste.
- Relativamente a PI os valores iniciais foram baixos de apenas $0,2 \pm 0,3$ no grupo de controlo e de $0,1 \pm 0,2$ no grupo de teste, no final do estudo os valores foram de $0,00 \pm 0,00$ no grupo de controlo e de $0,01 \pm 0,04$ no grupo de teste.
- Relativamente a CAL os valores iniciais foram de $2,72 \pm 0,72$ mm no grupo de controlo e de $2,66 \pm 0,73$ mm no grupo de teste e os valores finais foram de $2,4 \pm 0,70$ mm no grupo de controlo e de $2,6 \pm 0,94$ mm, as diferenças não foram significantes.
- Finalmente avaliado o REC os valores de recessão iniciais foram de $1,7 \pm 1,0$ mm no grupo de controlo e de $1,5 \pm 0,9$ mm no grupo de teste no final foram encontrados valores de $1,4 \pm 1,18$ mm no grupo de controlo e de $1,5 \pm 0,86$ mm no grupo de teste.

No sexto artigo, de Aimetti *et al.* ⁽³³⁾, com uma amostra de grupo de 220 pacientes com pelo menos 1 implante diagnosticado com peri-implantite foram distribuídos por 2 grupos, 110 no grupo de teste e 110 no grupo de controlo. Os pacientes do grupo de controlo foram submetidos a desbridamento com uso de curetas e ultrassons e o grupo de teste como adjunto foi também submetido ao laser de diódo, o estudo teve uma duração de 3 meses e avaliou os seguintes parâmetros: BOP, PPD, REC, PI.

- Falando de BOP os valores iniciais apresentavam se de $46,2 \pm 25,6\%$ no grupo de controlo e de $48,3 \pm 26,9\%$ no grupo de teste, estes diminuíram posteriormente para $26,8 \pm 23\%$ e para $23,2 \pm 23,5\%$ no grupo de controlo e no grupo de teste respetivamente.
- Passando para o PD valores iniciais foram de $3,4 \pm 0,9$ mm no grupo de controlo e de $3,5 \pm 0,7$ no grupo de teste, no final do estudo clínicos os valores

obtidos foram de $3,0 \pm 0,7$ no grupo de controlo e $2,9 \pm 0,7$ mm no grupo de teste,

- PI com valores iniciais de $34,4 \pm 28,8\%$ no grupo de teste e de $30,6 \pm 28,1\%$ no grupo de controlo, estes foram depois diminuídos para $12,6 \pm 16,3\%$ no grupo de controlo e de $11,2 \pm 18,8\%$ no grupo de teste.

No sétimo artigo, Arisan *et al.* ⁽³⁴⁾, com uma amostra de 10 pacientes, 5 colocados no grupo de controlo e os outros 5 no grupo de teste, a placa supra gengival ou restos presentes foram removidos com uma gaze estéril, as superfícies do implante foram desbridadas mecanicamente, o grupo de teste recebeu o mesmo tratamento, mas ainda foi submetido a terapia de laser. Os parâmetros avaliados neste estudo foram a BOP, PPD e PI, este estudo teve uma duração de 6 meses.

- Falando de BOP os valores iniciais nos dois grupos foram de 100%, após a terapia estes valores diminuíram para 13,3% no grupo de controlo e para 0% no grupo de teste.
- Em relação ao PD os valores começaram no grupo de controlo de $4,4 \pm 0,4$ mm e no grupo de teste de $4,7 \pm 0,7$ mm no final do estudo os valores diminuíram para $4,17 \pm 0,4$ mm no grupo de controlo e de $4,54 \pm 0,7$ mm.
- Falando de PI os valores iniciais foram de 91,7% em ambos que posteriormente diminuíram para 25% no grupo de controlo e para 29,2% no teste de grupo.
- Falando de CAL os valores começaram no grupo de controlo de $2,35 \pm 0,56$ mm no grupo de controlo e de $2,13 \pm 0,47$ mm no grupo de teste estes valores aumentaram para $2,63 \pm 0,53$ mm no grupo de controlo e para $2,79 \pm 0,48$ mm no grupo de teste.

Em resumo, esta revisão sistemática incluiu 7 ensaios clínicos que relataram resultados na gestão da peri-implantite ou da mucosite peri-implantar após a terapia adjunta do laser. Só foram escolhidos estudos clínicos randomizados, com um número adequado de participantes e tempo de seguimento, utilizando os critérios pré-definidos para selecionar estudos relevantes, a fim de manter um elevado nível de evidência.

De 7 artigos, seis utilizaram um laser de diodo ⁽²⁹⁻³⁴⁾ e 1 estudo utilizou um laser ER:YAG, ⁽²⁸⁾ 2 artigos de 7 são estudos cegos simples ^(29, 31), 1 é *split mouth-design* ⁽³⁴⁾, 1 é duplamente cego ⁽³³⁾ e 3 deles não revelam o tipo de estudo que foi realizado ^(28, 31, 32), 1 dos estudos teve 4 desistências. ⁽²⁸⁾

A terapia laser foi utilizada como tratamento adjuvante em todos os ensaios, tal como especificado pelos critérios de inclusão.

Estudo e ano	Parâmetros				
	Tipo de laser	Tempo	Output	Modo	Comprimento de onda
Schwarz et al. 2012	ER: YAG	Sem informação	11,4 W	Pulsante	2,940 nm
Papadopoulos et al. 2015	Díodo	Sem informação	0,8 W	Pulsante	980 nm
Sánchez-Martos et al. 2020	Díodo	30 seg. Por superfícies	1 W	Pulsante	810 nm
Romeo et al. 2016	Díodo	1 minuto	0,075 W	Sem informação	670 nm
Bassetti et al. 2014	Díodo	Sem informação	0,1 W	Sem informação	660 nm
Aimetti et al. 2019	Díodo	Sem informação	0,7 W	Pulsante	980 nm
Arisan et al. 2015	Díodo	1 minuto	0,4 W	Pulsante	910 nm

Tabela 4- Parâmetros

Para a análise da heterogeneidade e para poder também analisar erros a nível de protocolo foram também retirados parâmetros tais como: Tipo de laser, Tempo de irradiação, *Output* utilizado, Modo e Comprimento de onda como podemos ver na tabela 4.

4. Discussão

4.1 Problemas a nível de protocolo

Como mencionado antes, os benefícios do tratamento adjuvante com laser devem ser mais estudados, deve ser elaborado um protocolo padronizado que nos permite perceber se existe de facto alguma benesse no uso deste sistema para o tratamento de doenças peri-implantares. Existe uma grande heterogeneidade entre resultados, esta heterogeneidade pode ser devido ao protocolo, como mencionado antes, mas mais especificamente as seguintes características: comprimento de onda, output de energia, tipo de laser, diâmetro da fibra ótica e tipo de ponta.

Estes entre outros fatores podem dramaticamente influenciar os eventos térmicos associados a fotobiomodulação e por exemplo podem levar a modificações a nível das superfícies dos implantes o que poderá sugerir um prognostico mais reservado. ⁽³⁵⁾

É necessário seguir certas características para poder atingir um bom resultado, a heterogenia entre protocolos utilizados tende a ser a responsável pelas diferentes conclusões tiradas pelas sociedades académicas, o que aponta novamente para a necessidade de um protocolo estabelecido. Muitos estudos são invalidados pelo simples facto de utilizarem um output de energia demasiado potente para a tarefa em si, está comprovado que uma energia aplicada de 16 J/cm² bloqueia a migração celular ⁽²⁴⁾.

Como podemos ver na tabela 6 existem vários lapsos de informações importantes que podem influenciar de forma drástica os resultados finais, há uma necessidade de uma boa documentação dos estudos. Podemos observar principalmente uma falta de informação no Tempo de irradiação, tempo excessivo tal como insuficiente pode prejudicar os outcomes. Também se verifica um output exagerado por Schwarz et al. ⁽²⁸⁾ o que pode levar a consequências a nível celular como o bloqueio de migração celular como mencionado em cima. ⁽²⁴⁾

4.2 Microbioma e imunologia

O mecanismo de ação contra a população bacteriana pode explicar também a melhoria da resposta inflamatória nas doenças peri-implantares. A presença de placa microbiana a volta dos tecidos peri-implantar induz a ativação das células inflamatórias imunológicas. ⁽³⁶⁾ As bactérias mais detetadas no biofilme submucoso em implantes diagnosticados com peri-implantite foram as seguintes:

- *P. gingivalis*,
- *F. nucleatum*,
- *P. micra*,
- *T. forsythia*.

Após a tratamento feito com LLLT apenas pequenas contagens de *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola* foram encontradas. ⁽³²⁾

Numa revisão sistemática de 21 artigos realizada por Lafaurie *et al.* concluiu que os microrganismos do complexo vermelho *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* e do complexo laranja ex: *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*, foram encontrados em 52,3% dos estudos. Quando comparando as percentagens de cada estudo os investigadores puderam observar que as bactérias do complexo vermelho foram encontradas em 38% dos estudos e bactérias do complexo laranja foram encontrados em 42,8% dos estudos, no entanto 33.3% dos estudos não encontrou diferenças entre a presença dos grupos bacterianos. Em sulcos peri-implantares as bactérias mais frequentemente encontradas foram a *P. gingivalis* com 33.3% seguida da *T. forsythia* com uma percentagem de 23.8%, já numa fase de doença peri-implantar o microbioma mudou, tendo então como bactéria mais frequentemente encontrada a *P. intermedia* com 42.8% seguida da *F. nucleatum* com 19% e a *P. micra* com 9.5% ⁽³⁷⁾ isto demonstra então que houve uma recolonização do sulco peri-implantar causado uma disbiose.

O complexo laranja é considerado como um colonizador tardio da placa dentária, pensa-se que a presença destes organismos facilita a colonização pelo complexo vermelho através da criação de um bioma adequado para a proliferação de bactérias deste complexo. ⁽⁴⁾ As bactérias do complexo vermelho são frequentemente associadas com a perda óssea e também com perda de suporte ⁽⁷⁾

Como na periodontite os patógenos estimulam uma variedade de células e componentes imunoinflamatórios nomeadamente as citocinas e interleucinas (IL) pro-inflamatórias, tais como o TNF- α , Interferão- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-17 e RANKL e citocinas anti-inflamatórias, IL-4, IL-10 e IL-1, como também quimiocitocinas tais como IL-8 e MIP-1 α . Estes foram sugeridos como mediadores da patogénese da peri-implantite. ⁽³⁸⁾ IL-1 é produzida essencialmente por macrófagos, estes são uma das principais células inflamatórias, o TNF- α promove a manifestação de vários eventos, e essencialmente neste contexto promove a perda óssea alveolar. Estas sendo as citocinas principais envolvidas na peri-implantite podem ser utilizadas para uma deteção mais precoce desta doença ⁽³⁹⁾. No entanto também se denota a subida dos níveis de IL-1 β , IL-8 ^(40, 41).

A patogénese da peri-implantite também exerce impacto nos níveis de MMPs, especialmente a MMP-8 que se pensa que exerce em vários processos inflamatórios causando destruição de matrizes extracelulares e de componentes membranares, esta foi também classificada como um sinal inicial de peri-implantite. ⁽³⁹⁾

Foi verificado que o laser de dído possui propriedades bactericidas e desinfetantes contra certos patógenos, num estudo realizado em doentes acometidos com periodontite após o tratamento com LLLT foi notado uma redução das contagens bacterianas de *P. gingivalis*, *T. denticola* and *T. forsythensis* como também de *A. actinomycetemcomitans*, no entanto esta redução não foi verificada com o desbridamento mecânico apenas quando o laser foi utilizado como tratamento adjuvante. A patogenia tanto da periodontite como da peri-implantite partilham certas bactérias entre elas, dessas podemos mencionar a *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *P. gengivalis*, *Streptococcus* entre outras. ⁽⁴²⁾

Outros estudos *in vitro* realizados em superfícies de titânio demonstraram que o uso de laser diminuiu a carga bacteriana presente nos discos de titânio ^(43, 44) especialmente em relação a *a. actinomycescomitans*, foi demonstrado que quando utilizado ou um corante de toluidina azul ou indocianina verde com laser de um comprimento de onda de 635 nm para o corante azul e de 808 nm para o corante verde ocorre uma descontaminação eficiente da superfície de titânio. ⁽⁴³⁾

Num estudo *in vivo* realizado em ratos, onde foi feita uma incisão dorsal e subsequentemente exposta a *S. aureus* uma das bactérias responsáveis pela patogênese da peri-implantite, observou-se que ao usar um laser de diodo com um comprimento de onda de 658 nm com um output de 5J/cm² em locais infetados ocorreu uma redução do crescimento bacteriano. ⁽⁴⁵⁾

Isto para denotar que um bom entendimento da patogênese e da resposta imunitária é necessária para a prevenção e um correto tratamento da peri-implantite e também perceber que a esta partilha certas características fulcrais com a periodontite.

4.3 Concordância entre investigadores

A Academia Americana de Periodontologia publicou em 2016 um *Best Evidence Consensus*, sobre o uso de laser no tratamento da peri-implantite e da mucosite peri-implantar, esta conclui que relativamente a profundidade de sondagem e a perda de inserção clínica não existem reduções significativas aquando do uso de laser, no entanto eles denotam que em estudos mais recentes o uso do laser de diódo aparentou ser efetivo em relação a estes parâmetros. Relativamente ao sangramento à sondagem, tanto foram reportados resultados a favor da terapia a laser como contra, a fotobiomodulação pode diminuir o sangramento num período curto de tempo, mas não a longo prazo, os autores justificam este fato devido a coagulação e vaporização dos tecidos após o uso do laser, e que este sangramento será mais influenciado pela variabilidade intraespecífica do paciente e do protocolo de manutenção do que o tratamento utilizado. Também em relação ao índice de placa não foi concluído que o laser traria algum benefício na sua utilização. ⁽¹¹⁾

Estes resultados vão de acordo com os estudos incluídos nesta revisão sistemática, apenas para reiterar a continuação da heterogenia mesmo anos após a publicação deste consensus. Estes afirmam que a não concordância entre investigadores é devido aos diferentes modos de ação dos lasers, o número limitado de estudos existentes, o que torna difícil atribuir um valor terapêutico a terapia de laser. ⁽¹¹⁾

Noutro estudo por Wang et al. o mesmo se repete, o autor notou uma redução da profundidade de sondagem no grupo de laser, mas relativamente aos outros parâmetros não houve distinções, apesar, de haver uma pequena tendência para o laser, essa não foi estatisticamente significativa. ⁽⁴⁶⁾

Num estudo por Mettraux et al. este conclui que existe indicação que o desbridamento não cirúrgico da superfície do implante com a adição do laser de diódo, estes referem que existe uma melhoria clínica observada. No entanto há algo que difere deste artigo para com os outros, a aplicação do laser foi feita 3 vezes durante o correr de 2 semanas, o que os autores referem que foi crítico esta aplicação espaçada para o controlo da placa, controlar também a recolonização do sulco pelas bactérias e também foi importante na modulação da regeneração. Este pode ser um passo importante a ponderar, uma aplicação

recorrente do laser por um período de tempo espaçado. Neste caso o tratamento inteiro foi repetido 3 vezes, tanto a fotobiomodulação e a descontaminação pelo laser, como, o desbridamento mecânico. Este estudo indicou, portanto, que houve evidência suficiente para comprovar o impacto positivo desta terapia pelo menos durante um período de 2 anos.⁽⁴⁷⁾

4.4 Artigos incluídos

Em Schwarz *et al.*⁽²⁸⁾ observou-se que em ambos os tratamentos controle e laser foram produzidos resultados comparáveis e estatisticamente significantes em certos parâmetros como PD e CAL, no entanto estas medidas aparentam ser mais benéficas no grupo de controle do que no grupo laser. Relativamente ao PD e CAL os autores afirmam que quando fatorizamos o tipo de defeito pode-se observar que o laser produziu melhores resultados em defeitos do tipo Classe Ie do que o grupo de controle, mas quando o defeito era classificado como Classe Ib o mesmo já não acontecia, os autores justificam esta situação devido ao laser produzir uma eficácia mais elevada em superfícies maiores com configurações menos acessíveis, Academia Americana de Periodontologia publicou em 2017 um *Best Evidence Review* em que denotam que existe um ganho de CAL e uma diminuição da PD aquando o uso do laser sem mencionar o tipo de defeito⁽⁴⁸⁾ Outros autores também adicionam o BOP a lista de características melhoradas^(48, 49) na duração do estudos estes autores notaram uma melhoria substancial da higiene oral dos pacientes, que também poderá ser devido a uma nova motivação para a realização da higiene oral diária, e também durante os estudos ocorrem visitas mais regulares aos médicos dentistas.

Os resultados do estudo apontam que o laser é capaz de eliminar deposições bacterianas tanto de titânio liso como com espiras, sem prejudicar a superfície implantar. No entanto Secgin-Atar *et al.*⁽⁵⁰⁾ que estudou a mudança nas superfícies e na rugosidade em implantes perdidos por peri-implantite conclui que de todos os métodos usados para descontaminar a superfície implantar o laser demonstrou ser o mais seguro em relação a danos ao implante no entanto quando submetidos ao laser dois de três grupos apresentaram danos superficiais no entanto sendo mínimos.⁽⁵⁰⁾

Quando consideramos a resolução da doença como o objetivo final desta terapêutica os autores concordam que ambos os tratamentos propostos realizaram a sua função, no entanto eles advertem que é necessário uma motivação a longo prazo para manter os resultados e chegam a pôr a hipótese de a estabilidade a longo prazo dos resultados clínicos obtidos depende diretamente de uma boa higiene oral, mais do que o método de descontaminação

da superfície. Levando assim a sua conclusão de o laser não demonstrou impacto significativo para justificar o seu uso.

Em Papadopoulos et al.⁽²⁹⁾ observou-se uma redução estatisticamente significativa em relação a PD na marca dos 3 meses em ambos os grupos, laser e controlo, mas no final do estudo aos 6 meses não foi comprovado nenhuma melhoria em ambos os grupos. Estatisticamente não houve diferenças entre grupos nos 3 e 6 meses. Na redução de CAL, no grupo de controlo apenas foi denotado uma melhoria na marca dos 3 meses, enquanto no grupo laser foi comprovado uma melhoria aos 3 e aos 6 meses, ambos com significado estatístico. No BOP ocorreu melhorias em ambos os grupos na marca dos 3 e dos 6 meses. Como discutido no primeiro artigo é de já expectável a melhoria em certas características sendo elas a BOP, CAL e PD.^(48, 49) No entanto neste caso os valores de BOP não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os investigadores reiteram que os tipos de laser, a frequência, o tempo de irradiação, o tipo da lesão, a remoção ou não das estruturas ao redor dos implantes, o uso de implantoplastia, são variáveis que podem afetar os resultados e também causam heterogeneias na análise entre estudos. No entanto os autores fundamentam através dos seus resultados obtidos durante os estudos, concluíram que o laser não aparenta ser mais benéfico do que o controlo no tratamento da peri-implantite.

Em Sánchez-Martos *et al.*⁽³⁰⁾ os resultados do estudo mostram que os pacientes que foram submetidos ao uso do laser como tratamento adjunto obtiveram melhorias em relação ao BOP quando comparado com os pacientes do grupo de controlo, ao contrário que vários artigos indicam que não houve diferença intergrupar significativa^(51, 52) no entanto o artigo por *Romeo et al.*⁽³¹⁾ ocorreu uma diminuição de 100% em relação ao BOP no grupo de teste o mesmo não aconteceu no grupo de controlo apesar de não mencionarem se houve significância estatística.

O grupo de controlo demonstrou pior resultados nos restantes parâmetros, apesar de no caso de o PI apresentarem valores finais semelhantes a curto prazo, porém o laser apresenta-se com melhores resultados, como de acordo com os outros artigos escolhidos para entrar nesta revisão sistemática. A melhoria do índice de placa pode ser explicada devido as instruções de higiene

dadas após o tratamento, e que, a diminuição mais perceptível as 6 semanas do grupo laser é devido a bioestimulação feita pelo laser de diodo, que também reduz a acumulação de placa, como os pacientes começam a ficar desmotivados após o passar do tempo pode levar a um maior acúmulo de placa aos 3 meses.

Em relação ao BOP como já foi dito, o grupo de teste apresentou melhor resultados, estes sendo estatisticamente significantes, este observando-se igual nas outras variáveis como PD, apenas em relação a recessão que não obtiveram diferenças entre grupos com relevância estatística. A recessão pode, no entanto, aumentar após o tratamento devido a diminuição do edema e da inflamação. Os investigadores concluíram que pode haver certos benefícios na utilização da terapia de laser.

Em Romeo *et al.*⁽³¹⁾ em adição a terapia de laser também foi utilizado a tecnologia HELBO que produz uma rápida inativação bacterial através da libertação de oxigénio, esta também permite a remoção de enzimas do sulco, o que poderá facilitar a regeneração tecidual. Em relação a BOP foi comprovado que o tratamento de teste apresentou melhores resultados, em relação ao PI, foi observado uma descida as 6 semanas e depois uma subida as 12 semanas, isto pode ser devido ao facto de a motivação dos pacientes ter diminuído ao passar do tempo como explicado anteriormente. Como foi mencionado em cima vários artigos vão contra a melhoria de BOP.^(51, 52) Os investigadores após a análise de resultados obtidos neste estudo concluíram que o laser poderá ser considerado um método eficaz para a descontaminação da superfície de titânio do implante e que provoca uma melhoria clínica nos parâmetros analisados, podendo assim ser considerado um tratamento eficaz.

Em Bassetti *et al.*⁽³²⁾ o tratamento foi efetuado no início e depois repetido nos sítios com BOP positivo aos 3, 6, 9 e 12 meses. Após o retratamento aos 3 meses os valores de BOP mantiveram-se iguais. Não se observou diferenças estatisticamente significantes entre grupos em relação as variáveis clínicas, microbiológicas e fatores dependentes do hospedeiro. Foram também notados diminuições das bactérias do complexo vermelho e diminuição dos níveis de IL-1 β , IL-8, IL-10 e MMP-8. O estudo realizado por *Abduljabbar et al.*⁽⁵²⁾ verificou também que o uso de laser reduz a expressão de citocinas pro-inflamatórias tais como IL-1 β e MMPs no fluido crevicular gengival.

Os níveis de saúde oral mantiveram-se altos nos 12 meses após o que contribuiu para a diminuição dos níveis de inflamação. Os autores avisam que pacientes com história de periodontite apesar de tratada quando reabilitados com implantes são mais prováveis de desenvolver complicações biológicas. Os resultados clínicos neste estudo suportam o facto de que a redução do número de sítios com BOP positivos ocorre predominantemente durante os 3 primeiros meses, como verificado em outros estudos. A resolução completa da inflamação foi observada em 31.6% dos implantes que receberam o tratamento de teste, e no de controlo observou-se 35% dos implantes. Os resultados deste estudo demonstraram que a remoção do biofilme tanto no grupo de controlo como no grupo de teste e em conjunto com uma boa motivação de saúde oral foram observados bons resultados a nível microbiano e clínico. Ambos os tratamentos apesar de resultarem numa redução na inflamação da mucosa a sua completa resolução não foi atingida regularmente com ambas as terapias.

Em relação Aimeetti *et al.*⁽³³⁾ concluíram que o desbridamento mecânico feito por profissionais em conjunto com um controlo de placa feito pelo paciente é efetivo para o tratamento da peri-implante, este confirma o que outros também denotaram, que depende sempre da motivação do paciente e que manter este nível de saúde oral é um dos pré requisitos para o tratamento. A aplicação de laser foi considerado mais efetivo em reduzir a inflamação peri-implantar no primeiro mês. Outra conclusão que tiraram dentro deste estudo foi que pacientes com história/ou doença ativa de periodontite tiveram menos redução do PD do que aqueles sem história, o que vai de encontro a Bassetti *et al.*⁽³²⁾ Em relação ao uso da terapia a laser os investigadores concluíram que não houve dados significativos que demonstrassem a sua utilização em vez do método de controlo.

Em relação a Arisan *et al.*⁽³⁴⁾ os autores afirmam que apesar de o uso de laser provocar uma diminuição imediata microbiana, os resultados a longo termo não aparentam sustentar a teoria, a aplicação laser para a eliminação de bactérias patológicas não teve um melhor desempenho do que a desbridação mecânica por si só, tal como encontrado em Persson *et al.*⁽⁵³⁾ que comprovou que não houve ganho significativo no uso de laser, estes vão em contra a resultados encontrados em Parlar *et al.*⁽⁴²⁾ que mencionam que foi notado uma redução das contagens bacterianas de *P. gingivalis*, *T. denticola* e *T. forsythia*

como também de *A. actinomycetemcomitans* e que esta foi verificada quando o laser foi utilizado como tratamento adjuvante.

Os parâmetros PD, e PI produziram melhorias em ambos os grupos sem quaisquer diferenças estatisticamente significativas. No presente estudo, os valores de CAL que eram semelhantes no início do estudo revelaram um aumento estatisticamente significativo no grupo laser 6 meses após o tratamento. Os autores explicam que pode ser o resultado de muitos fatores, tais como a resposta individual de cada paciente e mecanismo de regeneração do osso peri-implantar. Estes concluem que o tratamento não cirúrgico da peri-implantite, uso adjunto de um laser, não produziu qualquer influência positiva adicional.

4.5 Limitações do estudo

Apenas 7 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática o que é uma amostra relativamente pequena, existe uma alta heterogeneidade entre artigos, esta está relacionada com a presença de fatores diferentes, como estudos com desenhos diferentes, outros sem mencionar que tipo de desenho utilizaram, períodos de seguimentos diferentes, modo de output do laser, tempo de irradiação, comprimento de onda do laser, etc.

4.6 Implicações para o futuro

Este estudo irá permitir obter uma nova perspectiva sobre a utilização de lasers na peri-implantite, trata-se de uma revisão sistemática só de RCTs o que confere um alto nível de relevância, também irá elucidar os mecanismos pelos quais o laser atua, o que é necessário para um bom uso desta terapia, contém também recomendações para futuras investigações de maneira a melhorar protocolos clínicos futuros. Espera se também levantar recomendações para futuros estudos, na necessidade de padronização de maneira a obter resultados com menos heterogenia.

5. Conclusão

Com base nas provas limitadas, não podemos estabelecer nenhuma conclusão por si. Estudos futuros devem colocar ênfase em descrições minuciosas do procedimento e há necessidade de um protocolo estabelecido como já foi referido e repetido. Foi demonstrado que o tratamento com laser dispõe de benefícios, mas continua a ser uma grande dúvida se existe potencial no seu uso no tratamento das doenças peri-implantares e essa dúvida continuará até que haja literatura suficiente como também concordância entre científicos. Mas podemos concluir certos aspetos que necessitam mais atenção:

1. Próximos estudos devem melhorar a descrição do procedimento a laser para incluir as informações mínimas tais como:
 - a) Tempo de irradiação
 - b) Modo de irradiação
 - c) Output total
 - d) Comprimento de onda
 - e) Tipo de laser
 - f) Fabricante
 - g) Tipo de ponta
2. Devem seguir um comprimento de onda específico (600nm-1200nm)
3. Estipular uma distância de irradiação para compensar a dispersão dos fótons e o sobreaquecimento da zona-alvo como também reportar essa mesma nos seus estudos.

6. Referências

1. Heitz-Mayfield LJ, Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29 Suppl:325-45.
2. Schwarz F, Bieling K, Bonsmann M, Latz T, Becker J. Nonsurgical treatment of moderate and advanced periimplantitis lesions: a controlled clinical study. *Clin Oral Investig*. 2006;10(4):279-88.
3. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S257-s66.
4. Lindhe J NP. *Clinical periodontology and implant dentistry* 2015.
5. Rinke S, Ohl S, Ziebolz D, Lange K, Eickholz P. Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: a practice-based cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(8):826-33.
6. Henrique P RA, Peruzzo D, Okalima L, Trevensolli N. . Prevalence of peri-implant mucositis. . *Rev Gaúch Odontol Sept* 2016;64 (03).
7. Newman MG, Takei, H. H., Klokkevold, P. R., Carranza, F. A. . *Newman and Carranza's clinical periodontology 2019(13th ed..)*.
8. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S267-s90.
9. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation Dose Parameters in Dentistry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dent J (Basel)*. 2020;8(4).
10. Natto ZS, Aladmawy M, Levi PA, Jr., Wang HL. Comparison of the efficacy of different types of lasers for the treatment of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30(2):338-45.
11. Lin GH, Suárez López Del Amo F, Wang HL. Laser therapy for treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol*. 2018;89(7):766-82.
12. Mosca RC, Ong AA, Albasha O, Bass K, Arany P. Photobiomodulation Therapy for Wound Care: A Potent, Noninvasive, Photoceutical Approach. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(4):157-67.
13. Quirk BJ, Whelan HT. What Lies at the Heart of Photobiomodulation: Light, Cytochrome C Oxidase, and Nitric Oxide-Review of the Evidence. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;38(9):527-30.
14. Al Amri MD, Kellesarian SV, Ahmed A, Al-Kheraif AA, Romanos GE, Javed F. Efficacy of periimplant mechanical debridement with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016;14:166-9.
15. Schwarz F, Sculean A, Rothamel D, Schwenzer K, Georg T, Becker J. Clinical evaluation of an Er:YAG laser for nonsurgical treatment of peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(1):44-52.
16. Bombeccari GP, Guzzi G, Gualini F, Gualini S, Santoro F, Spadari F. Photodynamic therapy to treat periimplantitis. *Implant Dent*. 2013;22(6):631-8.
17. Schwarz F, Hegewald A, John G, Sahm N, Becker J. Four-year follow-up of combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination. *J Clin Periodontol*. 2013;40(10):962-7.
18. Schwarz F, Sahm N, Iglhaut G, Becker J. Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 2011;38(3):276-84.
19. Lerario F, Roncati M, Gariffo A, Attorresi E, Lucchese A, Galanakis A, et al. Non-surgical periodontal treatment of peri-implant diseases with the adjunctive use of diode laser: preliminary clinical study. *Lasers Med Sci*. 2016;31(1):1-6.
20. Deppe H, Horch HH, Neff A. Conventional versus CO2 laser-assisted treatment of peri-implant defects with the concomitant use of pure-phase beta-tricalcium phosphate: a 5-year clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(1):79-86.

21. Zayed SM, Hakim AAA. Clinical Efficacy of Photobiomodulation on Dental Implant Osseointegration: A Systematic Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2020;8(2):80-6.
22. Matys J, Świder K, Grzech-Leśniak K, Dominiak M, Romeo U. Photobiomodulation by a 635nm Diode Laser on Peri-Implant Bone: Primary and Secondary Stability and Bone Density Analysis-A Randomized Clinical Trial. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2785302.
23. Torkzaban P, Kasraei S, Torabi S, Farhadian M. Low-level laser therapy with 940 nm diode laser on stability of dental implants: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2018;33(2):287-93.
24. MR. H. *Handbook of Low-Level Laser Therapy.* . 2017.
25. Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Yukna RA, Takasaki AA, et al. Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy. *Periodontol 2000.* 2015;68(1):217-69.
26. Ramel CF, Lüssi A, Özcan M, Jung RE, Hämmerle CH, Thoma DS. Surface roughness of dental implants and treatment time using six different implantoplasty procedures. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(7):776-81.
27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
28. Schwarz F, John G, Mainusch S, Sahm N, Becker J. Combined surgical therapy of peri-implantitis evaluating two methods of surface debridement and decontamination. A two-year clinical follow up report. *J Clin Periodontol.* 2012;39(8):789-97.
29. Papadopoulos CA, Vouros I, Menexes G, Konstantinidis A. The utilization of a diode laser in the surgical treatment of peri-implantitis. A randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2015;19(8):1851-60.
30. Sánchez-Martos R, Samman A, Bouazza-Juanes K, Díaz-Fernández JM, Arias-Herrera S. Clinical effect of diode laser on peri-implant tissues during non-surgical peri-implant mucositis therapy: Randomized controlled clinical study. *J Clin Exp Dent.* 2020;12(1):e13-e21.
31. Romeo U, Nardi GM, Libotte F, Sabatini S, Palaia G, Grassi FR. The Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Treatment of Peri-Implantitis. *Int J Dent.* 2016;2016:7692387.
32. Bassetti M, Schär D, Wicki B, Eick S, Ramseier CA, Arweiler NB, et al. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(3):279-87.
33. Aimetti M, Mariani GM, Ferrarotti F, Ercoli E, Liu CC, Romano F. Adjunctive efficacy of diode laser in the treatment of peri-implant mucositis with mechanical therapy: A randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2019;30(5):429-38.
34. Arisan V, Karabuda ZC, Arıcı SV, Topçuoğlu N, Külekçi G. A randomized clinical trial of an adjunct diode laser application for the nonsurgical treatment of peri-implantitis. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(11):547-54.
35. Kotsakis GA, Konstantinidis I, Karoussis IK, Ma X, Chu H. Systematic review and meta-analysis of the effect of various laser wavelengths in the treatment of peri-implantitis. *J Periodontol.* 2014;85(9):1203-13.
36. Albaker AM, ArRejaie AS, Alrabiah M, Abduljabbar T. Effect of photodynamic and laser therapy in the treatment of peri-implant mucositis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:147-52.
37. Lafaurie GI, Sabogal MA, Castillo DM, Rincón MV, Gómez LA, Lesmes YA, et al. Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J Periodontol.* 2017;88(10):1066-89.
38. Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LC, Bastos MF, Faveri M, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *J Periodontal Res.* 2016;51(6):689-98.
39. Corrêa MG, Pimentel SP, Ribeiro FV, Cirano FR, Casati MZ. Host response and peri-implantitis. *Braz Oral Res.* 2019;33(suppl 1):e066.

40. Hall J, Pehrson NG, Ekestubbe A, Jemt T, Friberg B. A controlled, cross-sectional exploratory study on markers for the plasminogen system and inflammation in crevicular fluid samples from healthy, mucositis and peri-implantitis sites. *Eur J Oral Implantol.* 2015;8(2):153-66.
41. Schminke B, Vom Orde F, Gruber R, Schliephake H, Bürgers R, Miosge N. The pathology of bone tissue during peri-implantitis. *J Dent Res.* 2015;94(2):354-61.
42. Parlar A, Bosshardt DD, Cetiner D, Schafroth D, Unsal B, Haytaç C, et al. Effects of decontamination and implant surface characteristics on re-osseointegration following treatment of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(4):391-9.
43. Sayar F, Chiniforush N, Bahador A, Etemadi A, Akhondi N, Azimi C. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy for elimination of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* biofilm on Laser-Lok titanium discs. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;27:462-6.
44. Park SH, Kim OJ, Chung HJ, Kim OS. Effect of a Er, Cr:YSGG laser and a Er:YAG laser treatment on oral biofilm-contaminated titanium. *J Appl Oral Sci.* 2020;28:e20200528.
45. Silva DC, Plapler H, Costa MM, Silva SR, C SM, Silva BS. Low level laser therapy (AlGaInP) applied at 5J/cm² reduces the proliferation of *Staphylococcus aureus* MRSA in infected wounds and intact skin of rats. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):50-5.
46. Wang CW, Ashnagar S, Gianfilippo RD, Arnett M, Kinney J, Wang HL. Laser-assisted regenerative surgical therapy for peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2021;92(3):378-88.
47. Mettraux GR, Sculean A, Bürgin WB, Salvi GE. Two-year clinical outcomes following non-surgical mechanical therapy of peri-implantitis with adjunctive diode laser application. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(7):845-9.
48. Chambrone L, Wang HL, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol.* 2018;89(7):783-803.
49. Birang E, Talebi Ardekani MR, Rajabzadeh M, Sarmadi G, Birang R, Gutknecht N. Evaluation of Effectiveness of Photodynamic Therapy With Low-level Diode Laser in Nonsurgical Treatment of Peri-implantitis. *J Lasers Med Sci.* 2017;8(3):136-42.
50. Secgin-Atar A, Aykol-Sahin G, Kocak-Oztug NA, Yalcin F, Gokbuget A, Baser U. Evaluation of Surface Change and Roughness in Implants Lost Due to Peri-Implantitis Using Erbium Laser and Various Methods: An In Vitro Study. *Nanomaterials (Basel).* 2021;11(10).
51. Renvert S, Lindahl C, Roos Jansåker AM, Persson GR. Treatment of peri-implantitis using an Er:YAG laser or an air-abrasive device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011;38(1):65-73.
52. Abduljabbar T, Javed F, Kellesarian SV, Vohra F, Romanos GE. Effect of Nd:YAG laser-assisted non-surgical mechanical debridement on clinical and radiographic peri-implant inflammatory parameters in patients with peri-implant disease. *J Photochem Photobiol B.* 2017;168:16-9.
53. Persson GR, Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert S. Microbiologic results after non-surgical erbium-doped:yttrium, aluminum, and garnet laser or air-abrasive treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2011;82(9):1267-78.

7. Anexos

7.1 Analyse de viés

Unique ID	1	Study ID	292203	Assessor	JM
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-totreat' effect)		
Experimental		Comparator		Source	Journal article(s)
Outcome		Results		Weight	1
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			PY	Author classified the study as randomized but did not mention how the randomization process was made. No mention in the article
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	Risk of bias judgement			Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			PY	No mention
	aq			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 experimental context?			PN	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PN	
	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 randomized?			PY	
Risk of bias judgement			High		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			PY	patient selection by volunteers
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			NI	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			N	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			Y	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN	
	Risk of bias judgement			Low	
Overall bias	Risk of bias judgement				
Unique ID	2	Study ID	292203	Assessor	JM
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-totreat' effect)		
Experimental		Comparator		Source	Journal article(s)
Outcome		Results		Weight	1
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			PY	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	Risk of bias judgement			Low	

Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	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 randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Bias in measurement of the outcome	4.1. Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2. Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3. Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4. If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5. If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Bias in selection of the reported result	5.1. Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	·PY	
	5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3. ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	

Overall bias	Risk of bias judgement		
---------------------	-------------------------------	--	--

Unique ID	3	Study ID	292203	Assessor	JM
------------------	---	-----------------	--------	-----------------	----

Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-totreat' effect)		
---------------------	--	------------	---	--	--

Experimental		Comparator		Source	Journal article(s)
---------------------	--	-------------------	--	---------------	--------------------

Outcome		Results		Weight	1
----------------	--	----------------	--	---------------	---

Domain	Signalling question	Response	Comments
--------	---------------------	----------	----------

Bias arising from the randomization process	1.1. Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2. Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3. Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
	Risk of bias judgement	Low	

Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	
	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 randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PY	
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	

	Risk of bias judgement	High	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	NI	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PY	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement		

Unique ID	4	Study ID	292203	Assessor	JM
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-totreat' effect)		
Experimental		Comparator		Source	Journal article(s)
Outcome		Results		Weight	1
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			PY	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			N	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			N	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			Y	
	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 randomized?			NA	
Risk of bias judgement			Low		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			PY	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			Y	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN	
	Risk of bias judgement			Low	
Overall bias	Risk of bias judgement				

Unique ID	5	Study ID	292203	Assessor	JM
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-totreat' effect)		
Experimental		Comparator		Source	Journal article(s)
Outcome		Results		Weight	1
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			PY	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			N	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			PY	
	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 randomized?			NA	

	Risk of bias judgement			Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			NI	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			PY	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			PN	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?			Y	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			PN	
	Risk of bias judgement			Low	
Overall bias	Risk of bias judgement				

Unique ID	6	Study ID	292203	Assessor	JM
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-totreat' effect)		
Experimental		Comparator		Source	Journal article(s)
Outcome		Results		Weight	1
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			PY	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			PN	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			NI	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			PY	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN	

	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	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 randomized?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PY	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PY	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement		

Unique ID	7	Study ID	292203	Assessor	JM
Ref or Label		Aim	assignment to intervention (the 'intention-totreat' effect)		
Experimental		Comparator		Source	Journal article(s)
Outcome		Results		Weight	1

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	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 randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PY	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	

	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement		

7.2 Prisma abstract check list

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
OBJECTIVES			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	
RESULTS			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	
DISCUSSION			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency, and imprecision).	
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	
OTHER			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	
Registration	12	Provide the register name and registration number.	

7.3 Prisma 2020 check-list

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16 a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16 b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20 a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20 b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20 c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20 d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23 a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23 b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23 c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23 d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24 a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24 b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24 c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code,	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
and other materials			