

Inês Margarida Gomes Rosa

Etiologia da Peri-implantite

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Inês Margarida Gomes Rosa

Etiologia da Peri-implantite

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, Junho de 2017

Inês Margarida Gomes Rosa

Etiologia da Peri-implantite

Dissertação apresentada à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do Grau de Mestre em Medicina Dentária.

(Inês Margarida Gomes Rosa)

Resumo

A doença peri-implantar é um processo inflamatório nos tecidos à volta do(s) implante(s), que se pode dividir em duas fases. Inicia-se, sempre, por uma mucosite peri-implantar, que se não for tratada, pode evoluir para peri-implantite.

Neste trabalho, visa-se compreender a etiologia da peri-implantite para que seja possível efetuar um diagnóstico correto e tomar decisões clínicas acertadas. Fatores de risco e a prevalência, também serão analisados.

Para tal, efetuou-se pesquisa bibliográfica na base de dados eletrónica *PubMed*. A pesquisa foi restrita aos idiomas: Português, Inglês e Espanhol e apenas estudos realizados em humanos foram considerados.

A etiologia da peri-implantite é multifatorial, bastante complexa e controversa. A presença de placa bacteriana é a principal causa das doenças peri-implantares. Outros fatores são considerados de risco mas não são, por si só, causadores de peri-implantite.

Mais estudos são necessários para aprofundar este tema e haver maior consenso entre os autores.

Palavras-chave: “etiology” e “peri-implantitis”.

Abstract

Peri-implant disease is an inflammatory process that occurs in the tissues around the implant(s). This process can be divided into two stages: the first is the peri-implant mucositis, which, if untreated, progresses to the second stage: peri-implantitis.

This study aims to understand the etiology of peri-implantitis in order to perform a better diagnosis and following correct clinical decisions. Risk factors and prevalence will also be analyzed.

For this purpose, it was made a bibliographic search in the PubMed database. The research was done in the languages of: Portuguese, English and Spanish. Only human studies were considered.

The etiology of peri-implantitis is multifactorial, complex and controversial. The presence of plaque is the main cause of peri-implant diseases, although there are other factors that are associated with increased risk.

Further studies are needed to better understand this subject and to seek consensus among authors.

Keywords: "etiology" and "peri-implantitis".

Aos meus avós, Avô Zé e Avó Zé,
que me inspiram e iluminam o meu caminho, todos os dias.

Agradecimentos

Poderia escrever outra tese para agradecer, devidamente, todo o apoio e compreensão durante os últimos 5 anos da minha vida... Mas vou tentar ser concisa.

Aos meus pais, que passaram a ‘viver’ no Porto para que eu conseguisse trabalhar e estudar, agradeço toda a paciência e dedicação. Não teria conseguido sem vocês... Mesmo!

Ao meu marido, Gonçalo, que me incentivou, desde o primeiro segundo, a arriscar e deixar tudo o que tinha em Lisboa, inclusive a sua companhia, para seguir o meu sonho. Foi difícil, mas conseguimos! Juntos.

À minha madrinha que foi, e é, a minha segunda mãe.

Aos meus irmãos, à minha cunhada e aos meus queridos sobrinhos, pelo carinho e motivação.

Aos meus amigos que, quando eu achava que não ia conseguir, nunca me deixaram baixar a cabeça. Perdoem-me por ter sido uma amiga ausente!

Às quatro miúdas com mais pinta da UFP, Luíse, Maria, Lígia e Virgínia, porque sem a vossa dedicação e ajuda, não teria corrido tão bem! Um obrigado especial à minha binómia Luíse, por me aturar e chegar sempre a horas à clínica!

Aos meus diretores clínicos: que me deram uma oportunidade, que todos os dias me ensinam algo novo e que me proporcionaram condições para que fosse possível trabalhar a tempo inteiro e fazer o meu curso, em simultâneo.

Aos meus colegas de trabalho, que me motivam a ser melhor profissional e com quem aprendo todos os dias.

Ao Dr. Frias Bulhosa pela ajuda e pela sua imensa paciência.

Ao meu orientador, Dr. Hélder Oliveira, pela sua simpatia, disponibilidade e amabilidade, que tornou tudo mais fácil!

Um grande obrigada a todos, sem exceção, de coração!

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	1
1.	Materiais e Métodos	1
II.	DESENVOLVIMENTO	2
1.	Mucosite peri-implantar	2
2.	Peri-implantite	2
3.	Prevalência das doenças Peri-implantares	3
4.	Factores etiológicos da Peri-implantite	5
5.	Factores de risco para Peri-implantite	6
	i) Pacientes submetidos a Radioterapia	6
	ii) Higiene Oral	6
	iii) Composição do Biofilme	7
	iv) Excesso de Cimento	8
	v) História de Periodontite	8
	vi) Factores genéticos	9
	vii) Hábitos tabágicos	9
	viii) Terapia de suporte	9
	ix) Condições Sistémicas	10
	x) Carga Oclusal	10
	xi) Presença de mucosa queratinizada	11
	xii) Biótipo gengival	11
	xiii) Tipo de osso	11
	xiv) Superfície do Implante	11
	xv) Conexão do implante	12
	xvi) Gap	12
III.	DISCUSSÃO	13
IV.	CONCLUSÃO	15
V.	BIBLIOGRAFIA	16

I. INTRODUÇÃO

Durante muitos anos, o edêntulismo era resolvido com próteses removíveis e, mais tarde, com prótese fixa sobre dentes. Nestes procedimentos pode existir a desvantagem do desgaste de dentes íntegros. Hoje em dia, é comum recorrer-se à cirurgia de colocação de implantes para substituir zonas edêntulas, onde não é necessária a injúria a dentes saudáveis. É uma solução que, apesar de comportar custos mais elevados, oferece ao paciente função e elevados padrões de estética.

A implantologia, é uma das áreas que maior progresso tem tido nos últimos anos. Para o seu sucesso é necessário um fenómeno imprescindível: osteointegração (Branemark et al.,1985).

O número de implantes dentários colocados em pacientes aumenta de dia para dia. Assim, a probabilidade de ocorrerem problemas biológicos e peri-implantites é maior, e a tendência é que o número de casos continue a aumentar.

Como é que uma situação de saúde na zona peri-implantar chega a um quadro patológico de mucosite peri-implantar e, mais tarde, de peri-implantite?

O objectivo deste trabalho é perceber quais as causas que podem levar ao insucesso do tratamento reabilitador com implantes, com base na evidência científica. É fundamental conhecer e entender a etiologia da peri-implantite, para que seja possível, não só, tomar as decisões clínicas mais corretas de forma a ajudar o paciente, mas também, criar estratégias preventivas de tratamento das doenças peri-implantares.

1. Materiais e Métodos

Na realização deste trabalho foi efetuada uma revisão bibliográfica da literatura existente relacionada com o tema. Fez-se uma pesquisa na base de dados electrónica *PubMed* utilizando as palavras chaves: “etiology” e “peri-implantitis”. A pesquisa foi restrita aos idiomas: Português, Inglês e Espanhol e apenas estudos realizados em humanos foram considerados, de onde resultaram inicialmente 661 artigos. Após leitura do título foram seleccionados apenas 250 artigos, e, após a leitura do resumo, obteve-se o número final de 88 artigos.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Mucosite Peri-implantar

Segundo Lindhe & Meyle (2008) e Lang & Berglundh (2011), as definições de doenças peri-implantares foram acordadas durante o 6º Workshop Europeu de Periodontologia (EWOP).

Segundo Berglundh et al. (2015), a doença peri-implantar é um processo inflamatório nos tecidos à volta do implante, que se pode dividir em duas fases. A primeira, a mucosite peri-implantar, é uma lesão inflamatória que reside na mucosa. Os seus sinais clínicos são a inflamação e hemorragia após leve sondagem (0,25N), sem perda óssea em torno do implante (Lang & Berglundh, 2011; Casado et al., 2013; Ferreira et al., 2006). Dois estudos, avaliaram a perda óssea em casos de mucosite peri-implantar e, para além da hemorragia após sondagem, verificou-se uma perda óssea ligeira, que tinha uma variação entre 0,4 e 0,5mm, respectivamente (Koldslund et al., 2010; Cecchiato et al., 2013, 2014). Quatro estudos colocam a possibilidade de existir, também, exsudado após sondagem (Ferreira et al., 2006; Roos-Jansaker et al., 2006 a, b; Zetterqvist et al., 2010).

No 7º EWOP, foi destacada a importância da prevenção da mucosite peri-implantar, porque esta se for convenientemente tratada não irá evoluir para uma peri-implantite (Lang & Berglundh 2011).

2. Peri-implantite

Segundo Lindhe et al. (2015), a segunda fase, designa-se por peri-implantite e representa a condição clínica que inclui a presença de uma lesão inflamatória na mucosa peri-implantar e, também, a perda óssea em torno do implante. É frequente ocorrer supuração após sondagem, e presença de bolsas iguais ou superiores a 5mm (Lang & Berglundh, 2011). Lindhe & Meyle (2008), consideram a hemorragia após sondagem e perda óssea, só após um ano em função.

Dvorak et al. (2011) e Ferreira et al. (2006), avaliaram inflamação e níveis ósseos, para a definição de peri-implantite, mas não consideram nenhum limiar específico.

Outros estudos, consideraram a inflamação, perda óssea e pontos no tempo. Casado et al. (2013), não especificaram nenhum limiar radiográfico mas consideraram as radiografias basais realizadas após a cirurgia. Cecchinato et al. (2013 e 2014) consideraram o exame de um ano após a

colocação da prótese como referência, enquanto que Koldslund et al. (2010) e Zetterqvist et al. (2010) consideraram o dia da colocação da prótese definitiva como o ponto de partida. Nestes três estudos os limiares de perda óssea variaram entre 0,4mm e 5mm.

3. Prevalência das Doenças Peri-implantes

Prevalência de uma doença é descrita como o número de casos de uma doença que existe em determinado momento (Dorland, 1994). No 6º EWOP foram discutidas questões relacionadas às doenças peri-implantares. Verificou-se que a mucosite ocorre em mais de 50% de indivíduos portadores de implantes dentários, enquanto que a peri-implantite afeta entre 28% e 47% dos indivíduos (Lindhe & Meyle, 2008).

A variabilidade dos resultados que serão apresentados mais à frente sobre a prevalência destas doenças, pode ser explicada, em parte, por questões metodológicas, como o uso heterogêneo de definições (Tomasi & Derks, 2012).

Sobre prevalência da mucosite peri-implantar, dois estudos não incluíram limiar nem para o nível ósseo nem para a perda óssea. Estes relataram prevalências entre 19% e 65%, respectivamente (Casado et al. 2013; Ferreira et al. 2006). Estudos que incluíram avaliações dos níveis ósseos na definição de mucosite relataram prevalências que variam entre 31% até 48% (Marrone et al. 2013; Máximo et al. 2008; Mir-Mar et al. 2012; Roos-Jansaker et al. 2006). Dois estudos que avaliaram a perda óssea para definir mucosite relataram uma prevalência de mucosite de 39% (Koldslund et al. 2010) e 65% (Cecchinato et al. 2014).

A prevalência de peri-implantite, em dois estudos que não incluíram limiares para avaliação dos níveis ósseos, foi de 24% (Dvorak et al. 2011) e de 9% (Ferreira et al. 2006). Três estudos que utilizaram avaliações de níveis ósseos, com diferentes limiares, relataram prevalências que variaram de 12% a 37% (Marrone et al. 2013; Máximo et al. 2008; Mir-Mari et al. 2012). O estudo que avaliou perda óssea, mas sem um limiar definido, mostrou uma prevalência de 30% (Casado et al. 2013). Quatro estudos que avaliaram a perda óssea com diferentes limiares de nível ósseo, relataram uma prevalência de 1% a 47% (Zetterqvist et al. 2010; Fransson et al. 2005 e 2008; Roos-Jansaker et al. 2006; Koldslund et al. 2010;). Após um consenso, Klinge et al. 2012, afirmaram que “a prevalência da peri-implantite ao longo de um período entre 5 a 10 anos após a colocação dos implantes, foi relatada na ordem dos 10% dos implantes e em 20% dos pacientes.”

A variação em termos de limiares para o nível ósseo e para a perda óssea tiveram um impacto nas taxas de prevalência apresentadas. Zetterqvist et al. (2010), aplicou o maior limiar de perda óssea (5mm), logo não é de estranhar que relate a menor prevalência (1%). O contrário aconteceu com Koldslund et al. (2010), que teve em conta um limiar de perda óssea de 0,4mm e constatou a maior prevalência de peri-implantite, 47%.

No 8º EWOP, Sanz & Chapple (2012), sugeriram: para estudos sobre prevalência, na ausência de radiografias iniciais, um nível ósseo de 2mm do nível esperado juntamente com inflamação clínica, foi estabelecido como um limiar para definir peri-implantite; para estudos sobre incidência de doenças peri-implantares com radiografias iniciais existentes, estabeleceu-se uma perda óssea de 1-1,5mm em combinação com inflamação, para se poder assumir peri-implantite.

Zitzmann & Berglundh (2008) sugeriram que a pesquisa epidemiológica sobre doenças peri-implantares deveria reportar não apenas a prevalência ou incidência, mas também a extensão e gravidade. A extensão (o número de implantes afetados em pacientes afetados) raramente foi relatada (Mir-Mari et al. 2012), assim como a gravidade das doenças peri-implantares, isto é, o grau de perda óssea e/ou profundidade das bolsas na sondagem dos implantes afetados (Cecchinato et al. 2014; Koldslund et al. 2010; Roos-Jansaker et al 2006).

Numa revisão sistemática de Derks & Tomasi (2015), que avaliou a prevalência, extensão e gravidade das doenças peri-implantares, revelou uma relação positiva entre prevalência de peri-implantite e tempo em função dos implantes. Revelou, também, uma relação negativa entre prevalência de peri-implantite e o limiar de perda óssea, ou seja, quanto maior a perda óssea definida como limite, menor a prevalência encontrada. Esta revisão identificou uma série de problemas nos estudos incluídos: as definições usadas sobre o mesmo problema variavam significativamente e todos os estudos foram baseados em amostras de conveniência de tamanho limitado. Segundo o 6º EWOP, as estimativas de prevalência devem ser avaliadas através de estudos transversais e devem ser feitas, idealmente, com amostras de pacientes selecionadas aleatoriamente, com tamanho suficiente e tempo de acompanhamento, para garantir precisão nos resultados obtidos.

4. Factores Etiológicos para a Peri-implantite.

A etiologia da peri-implantite é multifacetada. A susceptibilidade específica de um indivíduo pode aumentar o risco de desenvolver uma peri-implantite, e pode levar à perda do implante.

O factor etiológico mais determinante e mais estudado para a peri-implantite é a presença/acumulação de placa bacteriana. Renvert & Polyzois (2014), concluíram que a acumulação de placa bacteriana no implante resulta no desenvolvimento de mucosite peri-implantar. Se a inflamação persistir, pode resultar na reabsorção do osso que suporta o implante, ou seja, peri-implantite. Um estudo clínico de longo prazo demonstra uma correlação significativa entre uma má higiene oral e peri-implantite (Ferreira et al. 2006).

A flora microbiana presente numa mucosa saudável num implante é semelhante à que rodeia um dente com saúde periodontal. O perfil microbiológico das infeções peri-implantares é muito idêntico ao encontrado numa doença periodontal avançada. Mesmo que a etiologia infecciosa da peri-implantite esteja bem estabelecida, os dados sobre a composição microbiana numa peri-implantite ativa indica que essa infeção pode ser mais complexa do que numa periodontite. A peri-implantite foi descrita como uma infeção anaeróbia microbiológica, mas pode diferir da periodontite quando se aborda a sua composição bacteriana (Maruyama et al. 2014; Persson & Renvert 2014).

No Consensus de Estepona, Albrektsson et al. (2012), definiram peri-implantite como uma infeção com supuração associada à perda de osso crestal (CBL), em que a sondagem com presença de bolsas e hemorragia associada, não era indicativa de CBL. Atribuíram a sua etiologia a uma possível resposta biológica à colocação do implante e/ou à reabilitação, em sobrecarga, feita sobre os implantes. Sobrevalorizaram as radiografias peri-apicais para o diagnóstico da patologia de peri-implantite. Aceitaram como contributos para o CBL a presença de factores relacionados com o implante (por exemplo o material, propriedades de superfície e design), com o médico dentista (experiência, habilidade e ética), com o paciente (doença sistémica, medicação, doença periodontal, mau controlo de placa bacteriana, ser fumador) e reação de corpo estranho (excesso de cimento, por exemplo). A polémica que este Consensus trouxe tem sido contrariada com a evidência científica publicada posteriormente.

5. Factores de Risco para Peri-implantite

Um factor de risco é um fator ambiental, comportamental ou biológico que, se presente, aumenta a probabilidade de ocorrência de uma doença e, se ausente ou removido, reduz essa probabilidade (Genco et al. 1996). Os factores de risco para doenças peri-implantares devem ser estudados por estudos longitudinais, prospectivos e caso-controlo (Lindhe & Meyle, 2008).

Os factores de risco podem ser locais ou sistémicos. Os locais são factores que podem influenciar a composição bacteriana e a carga desta nos implantes. Exemplos de factores de risco locais são: má higiene oral e inacessibilidade para a executar, rugosidade e superfície do implante, a conexão do implante, a presença de gap, o tipo de superfície do implante e a ausência de tecido queratinizado adjacente ao implante. Factores de risco sistémicos, são factores relacionados com o individuo que podem influenciar a susceptibilidade do paciente à infeção, tais como: pacientes submetidos a radioterapia, excesso de cimento, história de periodontite, predisposição genética, hábitos tabágicos, estado de saúde geral do paciente (doenças como diabetes mellitus), motivação do paciente para manter bons cuidados de higiene oral em casa e comparecer às consultas de manutenção, carga oclusal, biótipo gengival e o tipo de osso.

i) Pacientes submetidos a Radioterapia

Karbach et al. (2009), concluíram que, numa análise multivariada dos sinais clínicos de mucosite peri-implantar, tratamentos de radioterapia e hábitos tabágicos foram variáveis com significância, sendo a radioterapia considerada como uma possível explicação para a inflamação.

ii) Higiene Oral

Logo após a colocação do implante, ocorre a colonização microbiana da superfície do implante (Quirynen et al., 2006).

A acumulação de placa bacteriana adjacente aos implantes está claramente associada ao desenvolvimento da mucosite peri-implantar (Renvert & Polyzois 2014).

Ferreira et al. (2006) descrevem uma má higiene oral como um factor de risco para a doença peri-implantar. Roos-Jansaker et al. (2006c) relataram que a presença de placa bacteriana era explicativa para o desenvolvimento de mucosite peri-implantar, mas não para peri-implantite.

Num estudo de 5 anos, Costa et al. (2012) mostram que a placa bacteriana tem um valor significativo para surgir uma peri-implantite.

Num estudo de Serino & Strom (2009), em 48% dos implantes com peri-implantite verificava-se uma acessibilidade inadequada para higiene oral e, por isso, foi associada a peri-implantite à dificuldade ou incapacidade de higienização, por parte do paciente.

iii) Composição do Biofilme

Na doença periodontal, o principal grupo de bactérias patogénicas presentes são as espécies Gram-negativas anaeróbias: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* e *Peptostreptococcus micros* (Cortelli et al. 2013). Outros microorganismos não associados à periodontite, parecem estar presentes nas peri-implantites. São estes: *Staphylococcus spp*, *Candida spp*, e *Neisseria spp* (Leonhard et al., 1999; Kronstrom et al., 2001).

Em pacientes parcialmente edêntulos, foi apresentada a transmissão de bactérias de bolsas periodontais para as zonas peri-implantares. As bolsas periodontais funcionam como reservatórios para a colonização bacteriana. Posto isto, pacientes parcialmente edêntulos podem ter maior risco de desenvolver peri-implantite que pacientes totalmente edêntulos (Simonis et al., 2010). Em estudos com pacientes com longos períodos de edêntulismo, anteriores à colocação de implantes, a flora do sulco peri-implantar saudável é maioritariamente caracterizada por cocos Gram-positivos facultativos. O biofilme destes pacientes parece ser pouco agressivo e semelhante à de dentes naturais com saúde periodontal (Leonhard et al., 1999; Furst et al., 2007).

Centenas de espécies bacterianas estão presentes na cavidade oral. Os cocos Gram-positivos anaeróbios facultativos foram encontrados à volta de dentes periodontalmente saudáveis e em implantes bem sucedidos, ou seja, onde a presença de placa bacteriana é reduzida. Num indivíduo com periodontite crónica, onde há placa bacteriana associada, são predominantes as espécies Gram-negativas anaeróbias e também anaeróbias facultativas. Alguns autores afirmam que as infeções peri-implantares são, também, causadas por bactérias Gram-positivas, como por exemplo: espécies *Micromonas* e *Staphylococcus* (Mombelli et al., 1987; Armitage & Lundgren, 2010).

iv) Excesso de Cimento

Quando a prótese sobre-implantes é cimentada, após a cimentação podem ser deixados restos de cimento no tecidos peri-implantares, mesmo após o controlo clínico cuidadoso (Linkevicius et al., 2013b). Linkevicius et al. (2013 a), demonstraram que quanto mais profunda era a posição da margem da coroa, maior foi a quantidade de cimento não detetado. Mostraram, também, que a avaliação radiográfica não foi suficiente para detetar. O cimento pode causar uma reação de corpo estranho e, conseqüentemente, uma resposta inflamatória. Caso não seja removido, pode desenvolver-se uma peri-implantite. Korsch et al. (2014), verificaram que no cimento remanescente pode existir uma recolonização por microorganismos orais, que pode resultar no desenvolvimento de mucosite ou peri-implantite.

v) História de Periodontite

A periodontite é uma doença que afeta os tecidos de suporte dos dentes naturais, com um processo de desenvolvimento semelhante à patologia peri-implantar. A flora microbiana de implantes em indivíduos parcialmente edêntulos que tiveram periodontite parece abrigar mais patógenos periodontais do que a flora microbiana de implantes em indivíduos parcialmente edêntulos sem periodontite e implantes em indivíduos totalmente edêntulos. A presença dessas espécies parece aumentar o risco a longo prazo para peri-implantite em indivíduos com história de periodontite (Berglundh et al., 2010). Também em pacientes edêntulos totais, bactérias patogénicas podem permanecer dentro da cavidade oral, sobrevivendo na língua ou na saliva (De Waal et al., 2014). Rocuzzo et al. (2012, 2014) fizeram uma distinção entre pacientes com periodontite moderada versus severa e crónica versus agressiva. Chegaram à conclusão que as periodontites severas e as agressivas foram responsáveis pelas maiores taxas de peri-implantites. Inúmeros estudos consideram que doentes com periodontite são doentes a considerar como sendo de risco elevado para a peri-implantite, podemos então afirmar que é unânime que insucessos no tratamento periodontal aumentam o risco de peri-implantite (Berglundh et al., 2002; Zitzmann & Berglundh, 2008; Koldslund et al., 2010; Mir-Mari et al., 2012). Em indivíduos com doença periodontal, é imperativo que esta seja tratada antes de qualquer procedimento cirúrgico para a instalação de implantes, e em simultâneo, impõe-se a necessidade de um programa de controlo de infeção adequado, tal como, um programa de manutenção periodontal individualizado.

vi) Factores Genéticos

Pensa-se que o polimorfismo do gene IL-1RN esteja associado à peri-implantite e que representa um fator de risco para esta doença. A interleucina-1 α (IL-1 α), a interleucina-1 β (IL-1 β) e o recetor antagonista da interleucina-1 (IL-1) desempenham um papel chave na regulação da resposta inflamatória dos tecidos periodontais. Deste modo, conclui-se que existe uma relação entre os polimorfismos na IL-1 e o estabelecimento de doença peri-implantar. Essa relação resulta de uma mutação que provoca alterações no recetor antagonista da IL-1. Este recetor fica enfraquecido e promulga a ação da IL-1 durante a resposta inflamatória, acentuando a destruição óssea subjacente (Laine et al., 2006). Nos locais com lesões de peri-implantite, os níveis de IL-1 estão mais elevados no fluido crevicular (Lachmann et al., 2007).

vii) Hábitos Tabágicos

Foi demonstrado que o hábito tabágico inibe a proliferação e/ou a função das células B e T (Sopori & Kozak, 1998). Existem vários estudos que identificaram que a nicotina possui propriedades que podem prejudicar a cicatrização de feridas (Carvalho et al., 2006; Cesar-Neto et al., 2006). Sgolastra et al. (2015), concluíram que indivíduos que já sejam fumadores antes da colocação de implantes ou que comecem a fumar depois, podem ter um risco maior, aproximadamente de 35% ou 70%, de desenvolver problemas com os implantes, do que indivíduos não fumadores. A revisão sistemática publicada por Strietzel et al. (2007), para investigar se os hábitos tabágicos interferem no prognóstico de implantes, indicou que as complicações biológicas são significativamente aumentadas nos fumadores. Em consonância, Lindhe & Meyle (2008), através de uma revisão sistemática, evidenciaram a associação entre o tabagismo e a peri-implantite. Mostraram um aumento significativo na perda óssea marginal em fumadores em comparação com não fumadores. Atualmente, a relação entre o tabagismo e a peri-implantite é controversa. Alguns estudos não conseguiram encontrar diferenças significativas na incidência da peri-implantite entre fumadores e não fumadores (Simonis et al., 2010; Costa et al., 2012; Stoker et al., 2012; Casado et al., 2013b; Marrone et al., 2013).

viii) Terapia de suporte para pacientes reabilitados com implantes

A terapia periodontal de suporte consiste no controlo profissional de placa e instrumentação sub-gengival, em locais selecionados, que apresentam sinais clínicos de inflamação, durante as consultas agendadas de acordo com as necessidades individuais (Lang & Tonetti, 2003). A peri-implantite foi relatada como um achado frequente em pacientes sem um programa de manutenção

estruturado (Roos-Jansaker et al., 2006b). Estudos longitudinais demonstraram que os pacientes que não cumprem um programa de manutenção estruturado desenvolvem mais frequentemente peri-implantites do que aqueles que cumprem as consultas de controlo (Roccuzzo et al., 2012, 2014; Costa et al. 2012). Os dados dos estudos de Roccuzzo et al. (2012, 2014) apoiam que um regime de terapia de suporte individualizado em indivíduos com implantes dentários reduz o número de complicações biológicas. Além disso, Costa et al. (2012) relataram que a ausência de manutenção preventiva foi significativamente associada à peri-implantite (OR 5,92), mesmo que o número médio de visitas durante o período de seguimento no grupo de manutenção fosse baixo. Os implantes colocados em pacientes com história de periodontite, mas cooperantes com um programa de manutenção regular, demonstrou resultados clínicos e radiográficos estáveis ao longo de um período de 10 anos (Meyle et al., 2014).

ix) Condições Sistémicas

A associação entre doenças periodontais e doenças sistémicas atingiu um grande interesse durante a última década. Há evidências epidemiológicas de que a periodontite transmite um risco aumentado para futuras doenças cardiovasculares (Tonetti & Van Dyke 2013). A periodontite severa afeta negativamente o controlo glicémico em diabéticos. Em diabéticos, existe uma relação direta entre a gravidade da periodontite e as complicações da diabetes (Chaple & Genco 2013). De acordo com Armitage & Lundgren (2010), apesar de existir uma tendência de maior de fracasso nos implantes na população diabética, os pacientes com um bom controlo metabólico da doença não apresentam um risco significativamente maior.

Numa revisão prévia dos fatores de risco para peri-implantite, por Heitz-Mayfield (2008), destacou-se que há evidências limitadas de uma associação entre doenças peri-implantares e doenças sistémicas comuns. Há, ainda, limitação de dados disponíveis sobre possíveis associações entre doenças sistémicas e peri-implantite. No entanto, um estudo de curto prazo, incluindo indivíduos mais velhos, não mostrou que as condições sistémicas, incluindo doenças cardiovasculares, fossem associadas a complicações nos implantes dentários e perda óssea associada (Lee et al., 2010).

x) Carga Oclusal

É colocada a hipótese de que a sobrecarga biomecânica na interface osso/implante pode ser causadora ou contribuir para a perda óssea marginal. Embora alguma tensão mecânica na

interface implante-osso seja considerada desejável, existe um determinado limiar que pode levar à deformação do osso e, conseqüentemente, uma resposta biológica não controlada.

Albrektsson et al. (2012), consideraram a sobrecarga oclusal como um fator contributivo para a peri-implantite. No entanto, estudos experimentais não conseguiram induzir a perda óssea peri-implantar causada por sobrecarga oclusal (Heitz-Mayfield et al., 2004).

xi) Presença de Mucosa Queratinizada

Esper et al. (2011) avaliaram o papel da mucosa queratinizada no sucesso dos implantes dentários, e concluíram que na presença de uma higiene oral adequada, a largura da mucosa queratinizada peri-implantar não interfere nas taxas de sucesso dos implantes.

Apesar de não existirem recomendações consensuais, que possam ser efetuadas acerca da quantidade necessária de mucosa queratinizada ao redor dos implantes, a mucosa queratinizada está correlacionada com a saúde tecidual. Deste modo a sua preservação é recomendada (Lang et al., 2004).

xii) Biótipo Gengival

Indivíduos com gengiva saudável de biótipo grosso apresentam maior profundidade de sondagem do que indivíduos com biótipo fino. Assim, nos indivíduos que apresentam uma mucosa fina com pouco tecido queratinizado, o espaço biológico de 3 mm torna-se difícil de atingir. Nos indivíduos de biótipo gengival grosso o espaço biológico é normalmente respeitado. Portanto, são necessários cuidados especiais no planejamento da reabilitação para casos com um biótipo gengival fino (Esfahrood et al., 2013).

xiii) Tipo de osso

De acordo com Braceras et al. (2008), as taxas de perda de implantes são maiores na maxila nos pacientes com doenças metabólicas, osso do tipo IV, fumadores e pacientes com uma fraca higiene oral. A densidade óssea dos maxilares está significativamente relacionada ao fracasso de implantes, especialmente no osso tipo IV (Herrmann et al., 2005).

xiv) Superfície do Implante

Novos implantes, com novas características (como o tipo de superfície) são novas oportunidades para a formação de novos biofilmes em torno dos implantes. Berglundh et al.

(2010) acreditam que estas novas superfícies, tendo propriedades físicas diferentes dos dentes, podem levar a uma nova recolonização bacteriana, diferente da que conhecemos nos dentes naturais.

A ocorrência da formação do biofilme é sempre certa, independentemente do tipo de superfície do implante, mas, ficou explícito para Esposito et al. (2005) que implantes de titânio com superfícies tratadas tiveram taxas de sucesso semelhantes, mas, implantes polidos comparados com os rugosos, tiveram menor risco de desenvolver peri-implantite. Berglundh et al. (2007), concluíram que a progressão da peri-implantite, sem tratamento, é mais pronunciada em implantes com superfície moderadamente rugosa do que numa superfície polida.

xv) Conexão do Implante

Branemark propôs o sistema de conexão de hexágono externo, que é o sistema melhor documentado, até à data. As desvantagens descritas desta conexão foram o afrouxamento dos parafusos e dos pilares (Albrektsson et al., 1986; Maeda et al., 2007). Para contornar estes inconvenientes, foi proposta uma conexão interna tipo Cone Morse, de forma a evitar a perda de torque dos parafusos, a inflamação dos tecidos moles peri-implantares e a perda de osso marginal (Weng et al., 2003). A transição implante-pilar faz com que haja uma dispersão das forças mais homogênea à crista óssea e, por isso, uma menor perda óssea (Merz et al., 2000). Este sistema mostra-se biomecânicamente estável e com um melhor selamento bacteriano, de forma a reduzir a inflamação dos tecidos peri-implantares (Weng et al., 2008).

xvi) Gap

Este factor poderia ser inserido no ponto anterior. O Gap é considerado a zona que fica entre a interface implante-pilar, onde se podem alojar fluidos que contêm bactérias (e nutrientes suficientes para o seu crescimento). Gross et al. (1999) acreditam que são estes fluidos retidos nos gaps que provocam o mau odor clinicamente sentido e, também, peri-implantite. Ardekian & Dodson (2003) defendem que uma má higiene oral e um gap entre os componentes do implante podem criar condições para surgir infeção, considerando com um factor de risco para futuras doenças peri-implantares.

III. DISCUSSÃO

Acredita-se que a mucosite peri-implantar é o precursor da peri-implantite, como a gengivite é da periodontite. Por isso, a prevenção da peri-implantite é: o tratamento da mucosite peri-implantar e a manutenção de uma mucosa peri-implantar saudável (Salvi & Zitzmann 2014).

Variedade de definições de casos utilizados ilustram a falta de consenso na pesquisa. Seria importante, em futuros estudos, os autores aderirem aos critérios STROBE para análise da prevalência, incidência, extensão e gravidade das doenças peri-implantares, para haver uma maior coerência entre todos (Zitzmann & Berglundh 2008).

O paciente deve ser informado que os tecidos peri-implantares respondem à acumulação de placa de forma semelhante à dos tecidos periodontais, e que uma peri-implantite pode desenvolver-se nos tecidos ao redor dos implantes pondo em causa a longevidade da reabilitação nesses pacientes (Lindhe & Meyle, 2008).

Embora os traços genéticos possam influenciar a resposta inflamatória e, conseqüentemente, podem ser um indicador de risco importante, os dados disponíveis sobre a relação entre a peri-implantite e as características genéticas, não são ainda claros. Uma grande variação de polimorfismos tem vindo a ser estudada, com resultados conflituosos, limitando a possibilidade de retirar conclusões sobre a importância de traços genéticos, como factor de risco para a peri-implantite.

Lindhe & Meyle (2008), salientaram que os fumadores devem ser informados sobre o risco acrescido para a doença peri-implantar. Alguns clínicos recomendam protocolos de cessação tabágica como parte do plano de tratamento de pacientes fumadores, candidatos à reabilitação com implantes (Johnson & Hill, 2004).

Com base na evidência limitada disponível, a peri-implantite, pode estar relacionada a doenças sistémicas como diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, mas pesquisa adicional é necessária para verificar em amostras de populações maiores.

A teoria à volta da sobrecarga oclusal poder ser um fator contributivo para a peri-implantite ainda não está definido. Embora falte a evidência científica sobre o impacto da sobrecarga oclusal na ocorrência da peri-implantite, parece aconselhável incluir uma avaliação da oclusão do paciente durante as consultas de manutenção (Hsu et al., 2012; Merin, 2014).

A mucosa queratinizada parece não influenciar diretamente a sobrevivência do implante. No entanto, pode promover facilidade na higienização e uma menor irritação dos tecidos peri-implantares.

Diferentes biótipos gengivais respondem de forma diferente à inflamação e ao tratamento cirúrgico e restaurador. Deste modo, é crucial identificar o biótipo gengival antes do tratamento, sendo que este vai afetar, particularmente, os resultados da colocação do implante.

Segundo Braceras et al. (2008) e Hermann et al. (2005), o osso tipo IV (de menor densidade) parece ser o que tem piores resultados, quando se fala de sobrevivência de implantes.

Não existem evidências de que as características da superfície do implante podem ter um efeito sobre o início da peri-implantite (Renvert et al., 2001).

A superfície rugosa ou lisa do implante e o microgap entre o implante e o componente protético podem influenciar as diferentes reações observadas na crista óssea peri-implantar (Consolaro et al., 2010).

IV. CONCLUSÃO

A etiologia da peri-implantite é complexa e multifactorial. Foi estabelecida uma relação de causa e efeito para a acumulação de placa bacteriana em implantes. Esta leva a uma resposta inflamatória do hospedeiro resultando em mucosite peri-implantar que, se não tratada, pode resultar em peri-implantite.

A informação disponível sobre prevalência, incidência, extensão e gravidade das doenças peri-implantares é limitada. São necessários mais estudos padronizados sobre a epidemiologia.

A flora microbiana associada à peri-implantite é complexa. Demonstra diferenças e semelhanças em comparação à flora microbiana da doença periodontal.

Pacientes com história de periodontite (principalmente severa ou agressiva) correm maior risco de desenvolver peri-implantite, se a doença periodontal não for tratada previamente.

O excesso de cimento pode contribuir para o desenvolvimento de peri-implantite.

Um fumador é um paciente de risco para desenvolver peri-implantite.

O tratamento bem sucedido da periodontite e a cessação tabágica antes da colocação do implante, reduz o risco de peri-implantite.

Os polimorfismos genéticos podem desempenhar um papel no desenvolvimento de peri-implantite, especialmente nos grandes fumadores.

Diabetes e doenças cardiovasculares podem estar associadas a peri-implantite.

Nos pacientes que participam de um programa de manutenção, com protocolos individualizados, os resultados a longo prazo da reabilitação com implantes são significativamente melhores.

Outros factores como: radioterapia, carga oclusal, presença de gengiva queratinizada, biótipo gengival, tipo de osso, superfície do implante, conexão do implante e presença de gaps, não são efetivamente considerados factores de risco, mas podem contribuir para a inflamação dos tecidos peri-implantares.

V. BIBLIOGRAFIA

Albrektsson T., Buser D., Sennerby L. (2012). On crestal/marginal bone loss around dental implants. *The International Journal Prosthodont*, 25, pp. 320–322.

Albrektsson T. et al. (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 1(1), pp. 11-25.

Ardekian, L., Dodson, T. (2003). Complications associated with the placement of dental implants. *Oral & Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 15(2), pp. 243-249.

Armitage G., Lundgren, T. (2010). Avaliação de Risco de Pacientes Candidatos a Implantes. In: Lindhe J., Niklaus P., Karring T. (Ed.). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 5ª Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 609- 620.

Berglundh, T. et al. (2007). Spontaneous progression of ligature induced periimplantitis at implants with diferente surfasse roughness. *Clinical Oral Implants Research*, 18, pp. 855-661.

Berglundh, T., Lindhe, J., Lang, N. (2010). Mucosite Periimplantar e Periimplantite. In: Lindhe J., Niklaus P., Karring T. (Ed.). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 5ª Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 507-515.

Berglundh T., Lindhe J., Lang N. (2015). Peri-implant Mucositis and Peri-implantitis. In: Lindhe J., Niklaus, P., Karring, T. (Ed.). *Clinical Periodontology And Implant Dentistry*. 6ª Edição. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd., pp. 222-237.

Berglundh, T., Persson, L., Klinge, B. (2002). A systematic review on the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. Proceedings from the 4th European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, pp. 197-212.

Braceras, I. et al. (2008). Risk analysis and implants. *Medical Engineering & Physics*, 30(9), pp. 1201-1204.

Branemark, P. (1985). Introduction to osseointegration in Tissue-integration placed fixed partial protheses supported by Branemark implants. *Quintessence*, 2, pp. 11-76.

Carvalho, M. et al. (2006). Effect of cigarette smoke inhalation and estrogen deficiency on bone healing around titanium implants. *Journal of Periodontology*, 77, pp. 599–605.

Casado, P. et al. (2013b). History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. *Brazilian Dental Journal*, 24, pp. 136–141.

Cecchinato, D., Parpaiola, A., Lindhe, J. (2013). A cross-sectional study on the prevalence of marginal bone loss among implant patients. *Clinical Oral Implants Research*, 24, pp. 87-90.

Cecchinato, D., Parpaiola, A., Lindhe, J. (2014). Mucosal inflammation and incidence of crestal bone loss among implant patients: a 10-year study. *Clinical Oral Implants Research*, 25, pp. 791-796.

Cesar-Neto, J. et al. (2006). The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone. *Journal of Periodontal Research*, 41, pp.118–123.

Chapple, I., Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the joint efp/aap workshop on periodontitis and systemic diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(14), pp. S106–S112.

Consolaro, A. et al. (2010). Saucerização de implantes osseointegrados e o planejamento de casos clínicos ortodônticos simultâneos. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 15(3), pp. 19-30.

Cortelli, S. et al. (2013). Frequency of periodontal pathogens in equivalent peri-implant and periodontal clinical statuses. *Archives of Oral Biology*, 58, pp. 67–74.

- Costa, F. et al. (2012). Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 39, pp. 173–181.
- De Wall, W. et al (2014). Changes in oral microflora after full mouth tooth extraction: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Periodontology*, 41, pp. 981–989.
- Derks, J., Tomasi, C. (2015) Peri-implant Health and Disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(16), pp. S158–S171.
- Dorland, W. (1994). *Dorland's illustrated medical dictionary*. 28th edition. Philadelphia, WB Saunders Company.
- Dvorak, G. et al. (2011). Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, pp. 950–955.
- Esfahrood, Z., Kadkhodazadeh, M., Talebi Ardakani, M. (2013). Gingival biotype: a review. *General Dentistry*, 61(4), pp. 14-17.
- Esper, L. et al. (2012). The role of keratinized mucosa in peri-implant health. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 49(2), pp. 167-170.
- Esposito, M. et al. (2006). Interventions for replacing missing teeth: treatment of perimplantitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. DOI: 10.1002/14651858.CD004970.pub3.
- Ferreira, S. et al. (2006). Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(12), pp. 929-935.
- Fransson, C. et al. (2005). Prevalence of subjects with progressive loss at implants. *Clinical Oral Implants Research*, 16(4), pp. 440-446.
- Fransson, C., Wennstrom J., Berglundh, T. (2008). Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clinical Oral Implants Research*, 19(2), pp. 142-147.
- Furst, M. et al. (2007). Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*, 18(4), pp. 501-508.
- Genco, R. et al. (1996). Consensus Report. Periodontal diseases: epidemiology and diagnosis. *Annals of Periodontology*, 1, pp. 216–222.
- Gross, M., Abramovich, I., Weiss, E. (1999). Microleakage at the abutment-implant interface of osseointegrated implants: a comparative study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 14(1), pp. 94-100.
- Gruica, B. et al. (2004). Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clinical Oral Implants Research*, 15(4), pp. 393-400.
- Heitz-Mayfield, L. (2008). Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), pp. 292-304.
- Heitz-Mayfield, L. et al. (2004) Does excessive occlusal load affect osseointegration? An experimental study. *Clinical Oral Implants Research*, 15, pp. 259–268.
- Herrmann, I. et al. (2005). Evaluation of patient and implant characteristics as potential prognostic factors for oral implant failures. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 20(2), pp. 220-230.
- Hsu, Y. et al. (2012). Biomechanical implant treatment complications: a systematic review of clinical studies of implants with at least 1 year of functional loading. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 27, pp. 894–904.
- Jansson, H. et al. (2005). Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures inpatients under periodontal maintenance. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 7(1), pp. 51–59.

- Johnson, G., Hill, M. (2004). Cigarette smoking and the periodontal patient. *Journal of Periodontology*, 75(2), pp. 196-209.
- Karbach, J. et al. (2009) Comparison of five parameters as risk factors for peri-mucositis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 24, pp. 491–496.
- Klinge, B. et al. (2012). Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clinical Oral Implants Research*, 23(6), pp. 108-110.
- Koldslund, O., Scheie, A., Aass, A. (2010). Prevalence of peri-implantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 81(2), pp. 231-238.
- Korsch, M. et al. (2014) Microbial analysis of biofilms on cement surfaces: an investigation in cement-associated peri-implantitis. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 12, pp. 70–80.
- Kronström, M., Palmqvist, S., Söderfeldt, B. (2001). Changes in dental conditions during a decade in a middle-aged and older Swedish population. *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(6), pp. 386-389.
- Lachmann, S. et al. (2007). Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 18(2), pp. 212-223.
- Laine, M. et al. (2006). IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 17(4), pp. 380-385.
- Lang, N. et al. (2004). Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 19, pp. 150-154.
- Lang, N. et al. (2011). Periimplant diseases: where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(11), pp. 178-181.
- Lang, N., Tonetti, M. (2003). Periodontal risk assessment for patients in supportive periodontal therapy. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 1, pp. 7–16.
- Lee, H. et al. (2010). Short-term clinical retrospective study of implants in geriatric patients older than 70 years. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 110, pp. 442–446.
- Leonhardt, A., Renvert, S., Dahlén, G. (1999). Microbial findings at failing implants. *Clinical Oral Implants Research*, 10(5), pp. 339-345.
- Lindhe, J. et al. (2008). Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), pp. 282-285.
- Linkevicius, T. et al. (2013a). The influence of the cementation margin position on the amount of undetected cement. A prospective clinical study. *Clinical Oral Implants Research*, 24, pp. 71–76.
- Linkevicius, T. et al. (2013b). Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 24, pp. 1179–1184.
- Maeda, Y., Horisaka, M., Yagi, K. (2008). Biomechanical rationale for a single implant-retained mandibular overdenture: an in vitro study. *Clinical Oral Implants Research*, 19(3), pp. 271-275.
- Marrone, A. et al. (2013). Prevalence and risk factors for peri-implant disease in belgian adults. *Clinical Oral Implants Research*, 24, pp. 934–940.
- Maruyama, N. et al. (2014). Intra-individual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis. *Scientific Reports*, 4, pp. 1-10. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4194447/pdf/srep06602.pdf>>. [Consultado em 14/04/2017].

- Máximo, M. et al. (2008). Peri-implant diseases may be associated with increased time loading and generalized periodontal bone loss: preliminary results. *Journal of Oral Implantology*, 34, pp. 268-273.
- Merin, R. (2014). Repair of peri-implant bone loss after occlusal adjustment: a case report. *Journal of the American Dental Association*, 145, pp. 1058-1062.
- Merz, B., Hunenbart, S., Belser, U. (2000). Mechanics of the implant-abutment connection: 8-degree taper compared to a built joint connection. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15(4), pp. 519-526.
- Meyle, J. et al. (2014). Long-term analysis of osseointegrated implants in non-smoker patients with a previous history of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 41, pp. 504-512.
- Mir-Mari, J. et al. (2012). Prevalence of peri-implant diseases. A cross-sectional study based on a private practice environment. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(5), pp. 490-494.
- Mombelli, A. et al. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology and Immunology*, 2(4), pp. 145-151.
- Persson, G., Renvert, S. (2014). Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 16, pp. 783-793.
- Pontes, A. et al. (2008). Clinical and radiographic changes around dental implants inserted in different levels in relation to the crestal bone, under different restoration protocols, in the dog model. *Journal of Periodontology*, 79(3), pp. 486-494.
- Quirynen, M. et al. (2006). Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clinical Oral Implants Research*, 17, pp. 25-37.
- Renvert, S., Polyzois, I., Claffey, N. (2011). How do implant surface characteristics influence peri-implant disease? *Journal of Clinical Periodontology*, 38(11), pp. 214-222.
- Renvert, S., Polyzois, I. (2014). Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(16), pp. S172-S186.
- Roccuzzo, M. et al. (2012). Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2: Clinical results. *Clinical Oral Implants Research*, 23, pp. 389-395.
- Roccuzzo, M. et al. (2014). Long-term results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients: 10-year data around sandblasted and acid-etched surface. *Clinical Oral Implants Research*, 25 pp. 1105-1112.
- Roos-Jansaker, A. et al. (2006a). Nine to fourteen year follow-up of implant treatment. Part I: Implant loss and associations to various factors. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(4), pp. 283-289.
- Roos-Jansaker, A. et al. (2006b). Nine to fourteen year follow-up of implant treatment. Part II: Presence of peri-implant lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(4), pp. 290-295.
- Roos-Jansaker, A. et al. (2006c). Nine to fourteen year follow-up of implant treatment. Part III: Factors associated with peri-implant lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(4), pp. 296-301.
- Salvi, G., Zitzmann, N. (2014). The effects of anti-infective preventive measures on the occurrence of biologic implant complications and implant loss: a systematic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29, pp. 292-307.
- Sanz, M. et al. (2012). Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(12), pp. 202-206.
- Sgolastra, F. et al. (2015). Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 26, pp. 62-67.

- Sopori, M., Kozak, W. (1998). Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *Journal of Neuroimmunology*, 83, pp. 148–156.
- Simonis, P., Dufour, T., Tenenbaum, H. (2010). Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clinical Oral Implants Research*, 21(7), pp. 772-777.
- Strietzel, F. et al. (2007). Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(6), pp. 523-544.
- Teughels, W. et al. (2006). Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clinical Oral Implants Research*, 17(2), pp. 68–81.
- Tomasi, C., Derks, J. (2012). Clinical research of peri-implant diseases--quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(2), pp. 207-223.
- Tonetti, M. et al. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(14), pp. S24–S29.
- Welander, M., Abrahamsson, I., Berglundh, T. (2009). Subcrestal placement of two-part implants. *Clinical Oral Implants Research*, 20(3), pp. 226-231.
- Weng, D. et al. (2003). A prospective multicenter clinical trial of 3i machined-surface implants: results after 6 years of follow-up. *International Journal Oral Maxillofacial Implants*, 18(3), pp. 417-423.
- Weng, D. et al. (2008). Influence of microgap location and configuration on the periimplant bone morphology in submerged implants. *Clinical Oral Implants Research*, 19(11), pp. 1141-1147.
- Zetterqvist, L. et al. (2010). A prospective, multicenter, randomized-controlled 5-year study of hybrid and fully etched implants for the incidence of peri-implantitis. *Journal of Periodontology*, 81, pp. 493-501.
- Zitzmann, N., Berglundh, T. (2008). Definition and prevalence of periimplant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), pp. 286-291.