

João Pedro Coreixas do Nascimento

Tratamento Regenerativo para a Peri-implantite – Uma Opção?

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

João Pedro Coreixas do Nascimento

Tratamento Regenerativo para a Peri-implantite – Uma Opção?

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

João Pedro Coreixas do Nascimento

Tratamento Regenerativo para Peri-implantite – Uma Opção?

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

(João Pedro Coreixas do Nascimento)

Resumo

A peri-implantite é uma patologia que ocorre nos tecidos adjacentes dos implantes, onde ocorre uma perda óssea em redor do implante, podendo levar à sua perda.

Vários mecanismos terapêuticos têm sido propostos na tentativa de travar a evolução desta patologia, como é o caso do tratamento regenerativo, onde se recorre ao uso de membranas e enxertos ou substitutos ósseos.

O tratamento regenerativo tem sido alvo de grande discussão, uma vez que é impossível saber de que maneira cada paciente pode reagir à aplicação desta terapia, para além de que os resultados existentes nos estudos atuais reportam uma escassez no tratamento por completo da patologia. No entanto, os estudos existentes demonstram bons resultados e relatam que a sua aplicação é promissora no tratamento da peri-implantite, nomeadamente na redução dos parâmetros clínicos (profundidade de sondagem e hemorragia pós-sondagem) e dos parâmetros radiográficos (preenchimento ósseo).

Abstract

Peri-implantitis is a pathology that occurs in adjacent implant tissues, where it occurs a bone loss around the implant, that may lead to its loss.

Several therapeutic mechanisms have been proposed in attempt to halt the evolution of this pathology, as is the case of regenerative treatment, where recourse is made to use membranes and grafts or bone substitutes.

Regenerative treatment has been target of great discussion, since it is impossible to know the way each patient will react to its application and the results from the existing studies don't report a complete treatment of the pathology. However, studies show good results and report its application as promising in the treatment of peri-implantitis, namely the reduction of clinical parameters (probing depth and bleeding on probing) and radiographic parameters (bone filling).

Dedicatória

Dedico esta monografia à minha família, em especial aos meus pais, por me terem ajudado e apoiado ao longo de toda a minha vida.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Hélder Oliveira, pelo apoio, disponibilidade e tempo dedicado à realização deste trabalho.

Aos meus professores, pelos ensinamentos e conhecimento transmitidos.

Aos meus amigos, por todo o apoio que sempre me deram.

À Tuna Académica da Universidade Fernando Pessoa, pelo refúgio e alento dado nas horas mais complicadas, pelas memórias criadas que nunca mais serão esquecidas e a todos os seus elementos, com quem nutro grande carinho e amizade.

Aos meus pais, por tudo...

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE TABELAS	XII
ÍNDICE DE SIGLAS	XIII
I) INTRODUÇÃO	1
II) DESENVOLVIMENTO.....	2
1) Materiais e métodos.....	2
2) Tecido peri-implantar	3
2.1) Mucosa peri-implantar	3
2.2) Interface do implante com os tecidos duros.....	3
3) Mucosite peri-implantar	4
4) Peri-implantite	6
5) Tratamento da Peri-Implantite.....	8
5.1) Tratamento conservador ou não-cirúrgico	8
5.1.1) Tratamento manual	9
5.1.2) Tratamento por laser	9
5.1.3) Tratamento fotodinâmico.....	10
5.1.4) Tratamento por administração medicamentosa	10
5.2) Tratamento cirúrgico.....	11
5.2.1) Tratamento ressectivo	12
5.2.2) Tratamento regenerativo	13

5.2.2.1) Tipo de defeitos	13
5.2.2.2) Regeneração nos defeitos com a forma de cratera.....	15
5.2.2.3) Regeneração nos defeitos com a forma de deiscência.....	16
5.2.2.4) Utilização de enxertos/substitutos ósseos	17
5.2.2.5) Utilização de membrana	19
5.2.2.6) Tipo de superfície do implante/tratamento da parede.....	21
5.2.2.7) Tipo de desinfecção	23
5.2.2.8) Reosseointegração.....	25
6) Fase de tratamento de suporte	27
III) CONCLUSÃO	29
IV) BIBLIOGRAFIA	33
V) ANEXOS.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Mucosite peri-implantar onde se verifica a inflamação da mucosa (lado esquerdo) e a hemorragia pós-sondagem (lado direito).....	5
Figura 2- Radiografia onde se observa a perda óssea em torno dos implantes decorrente da peri-implantite.....	8
Figura 3- Tratamento cirúrgico da peri-implantite com cirurgia de retalho e utilização de laser.....	10
Figura 4- Desinfecção da superfície do implante com escovas de titânio após a abertura do retalho.	11
Figura 5- Defeitos ósseos classificados por Schwarz et al., (2007).	15
Figura 6- Colocação de um enxerto ósseo no local da lesão peri-implantar (à esquerda); e colocação de uma membrana reabsorvível (à direita).	21
Figura 7- Imagem histológica do estudo de Persson et al., (2001). À esquerda apresenta-se o contacto osso-implante no implante do tipo rosqueado e à direita no implante do tipo SLA.	26

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Resumo e informações relevantes dos estudos clínicos seleccionados.....	33
Tabela 2- Resumo e informações relevantes dos estudos clínicos seleccionados (continuação)	34
Tabela 3- Resumo e informações relevantes dos estudos pré-clínicos seleccionados ...	35
Tabela 4- Resumo e informações relevantes dos estudos pré-clínicos seleccionados (continuação)	36

ÍNDICE DE SIGLAS

CO₂- Dióxido de carbono

e-PTFE- Politetrafluoretileno

EB- Osso de origem equina

EDTA- Ethylenediamine tetraacetic acid

Er:YAG- Erbium-doped yttrium aluminium garnet

NBM- Natural bone mineral

Nd:YAG- Neodymium-doped yttrium aluminium garnet

PTG- Porous titanium granules

rhBMP-2- Proteína morfogenética óssea humana recombinante (2)

SLA- Sandblasted Large grit Acid-etched

TiOblast- Superfície jacteada com TiO₂

TiUnite- Superfície com camada de óxido de titânio espessa e com um teor elevado de fósforo

TPS- Titanium Plasma Spray

PTG- Porous titanium granules

I) INTRODUÇÃO

Desde cedo na história que se tentou encontrar formas para substituir os dentes perdidos. Atualmente os implantes dentários vieram a ser indispensáveis para tal efeito, sendo um procedimento de rotina na medicina dentária. Existem estudos que suportam evidência de altas taxas de sobrevivência dos implantes, havendo casos em que variam entre 95 a 98% ao fim de 10 anos. No entanto, nas últimas décadas um aumento de evidência apresentou-se na presença de inflamações peri-implantares, que representam uma das patologias mais frequentes e afectam tanto os tecidos moles como os tecidos duros, nomeadamente a peri-implantite (Ramanauskaite, Daugela e Juodzbaly, 2016 e Mahato *et al.*, 2016).

A perda óssea progressiva em redor dos implantes pode levar à perda do implante. Um dos tratamentos propostos para travar a evolução da peri-implantite e aumentar o nível ósseo em redor dos implantes é o tratamento regenerativo, que consiste no conceito da regeneração óssea guiada. Vários estudos reportam sucesso do tratamento regenerativo, no entanto outros apresentam resultados contrários. (Smeets *et al.*, 2014)

Esta revisão bibliográfica tem como objectivo verificar, actualmente, qual a viabilidade do tratamento regenerativo como tratamento da peri-implantite e verificar se existem melhorias nos parâmetros clínicos após a sua utilização.

II) DESENVOLVIMENTO

1) Materiais e métodos

Para a realização deste trabalho foram pesquisados artigos científicos recorrendo aos motores de busca: MEDLINE/PubMed, Science Direct, B-on, Researchgate e Scielo, utilizando as seguintes palavras: peri-implantitis, peri-implantitis regenerative treatment, peri-implantitis treatment, peri-implantitis surgical therapy e peri-implantitis therapy.

Não se limitou o tempo de pesquisa, mas deu-se relevância a referências publicadas nos últimos 10 anos, em língua inglesa e portuguesa.

Foram também consultadas algumas obras literárias que enriqueceram a pesquisa pela sua relevância e pelos conceituados autores.

2) Tecido peri-implantar

2.1) Mucosa peri-implantar

A mucosa gengival em redor dos dentes é muito semelhante à encontrada à volta dos implantes, mas estas diferem na composição do tecido conjuntivo, na orientação das fibras de colagénio e no aporte vascular. (Silva *et al.*, 2014)

A mucosa peri-implantar é formada após a colocação do implante, onde se forma uma camada transmucosa em redor do pilar do implante, sendo a mucosa da crista adaptada à nova exigência funcional (Berglundh *et al.*, 1991). Tal como nos dentes, a mucosa peri-implantar é normalmente revestida por epitélio oral queratinizado, correspondente à profundidade do sulco, que é contínuo com um epitélio juncional não-queratinizado. Imediatamente abaixo possui também uma inserção de tecido conjuntivo onde frequentemente são observados pequenos infiltrados de células inflamatórias considerados um importante componente do selamento biológico (Liljenberg *et al.*, 1997).

Este tecido conjuntivo possui uma proporção maior de colagénio e fibroblastos que estão alinhados paralelamente à superfície do implante e estão directamente inseridos no osso formando um colar que confere à mucosa consistência e tonicidade, mas não está directamente inserido no implante (Berglundh e Lindhe, 1996). Judgar *et al.*, (2014) comprovaram nos seus estudos que a dimensão do tecido conjuntivo é a que mais varia em implantes de 1 ou 2 elementos, sendo a média de 1.24 e 1.87 mm respectivamente. As medições relativamente à profundidade do sulco, revelaram 0.33 a 0.36 mm e no epitélio juncional entre 1.03 e 1.05 mm.

Em relação ao aporte vascular, Bhatavadekar (2012) refere que nos dentes naturais existem 3 principais fontes de aporte sanguíneo que incluem os vasos sanguíneos supraperiosteos, do osso alveolar e do ligamento periodontal. Uma vez que estes últimos estão ausentes nos implantes, vai haver um défice no aporte sanguíneo em relação aos dentes naturais.

2.2) Interface do implante com os tecidos duros

Uma estável conexão entre o osso e o implante é o principal objectivo da colocação dos implantes. Este processo, conhecido por osseointegração, pode ser comparado ao processo de cicatrização de uma fractura óssea. Primeiro é necessário que

o osso necrosado seja reabsorvido pelos osteoclastos, havendo de seguida uma migração de células osteoprogenitoras para o local por quimiotaxia, onde ocorre uma diferenciação destas em osteoblastos, ao longo de várias etapas, que leva à formação de um osso reparador (Newman, Takei e Klokkevold, 2015 e Lang e Lindhe, 2015).

A imobilização do implante deve ser mantida durante o processo de osseointegração, no entanto uma micromovimentação ou estímulos eléctricos apropriados leva a uma pequena resposta inflamatória que pode melhorar a resposta cicatricial do osso. Apesar disto os micromovimentos devem ser restringidos abaixo dos 150 µm, uma vez que acima destes não ocorre a diferenciação dos osteoblastos e será depositado um tecido fibroso cicatricial entre o osso e o implante (Branemark, Zarb e Albrektsson, 1985 e Von Recum *et al.*, 1996).

O sobreaquecimento do osso também poderá resultar numa falha da osseointegração. Segundo Eriksson e Albrektsson, (1983) à temperatura de 47°C durante 1 minuto uma das principais enzimas ósseas, a fosfatase alcalina, desnatura, o que fará com que a área necrótica formada impeça a formação óssea. Assim a colocação dos implantes implica moderada rotação e intermitente dos instrumentos rotatórios, com brocas afiadas, boa refrigeração e com as técnicas assépticas estritamente mantidas, uma vez que outro dos factores que comprometem a osseointegração é a contaminação bacteriana (Newman, Takei e Klokkevold, 2015).

Após a sua colocação, as paredes do implante vão ser ocupadas por um coágulo que se vai ser substituído por tecido de granulação com a migração de células mesenquimais, leucócitos e formação de novos vasos sanguíneos. O crescente fluxo migratório de células mesenquimais vai originar uma matriz provisória que posteriormente vai originar um osso trabeculado, imaturo e com pouca capacidade biomecânica. Após 6 a 12 semanas vai-se originar um osso mais maturo e mineralizado que se denomina osso lamelar (Lang e Lindhe, 2015).

3) Mucosite peri-implantar

A mucosite peri-implantar está definida como uma alteração inflamatória reversível dos tecidos moles peri-implantares e sem sinais de perda de osso de suporte, onde existem sinais clínicos de inflamação, tal como inchaço, vermelhidão e sangramento à sondagem (0,25N) (Renvert e Polyzois, 2015, Lindhe e Meyle, 2008). Estudos analisados por Lang e Lindhe (2015) referem que a mucosite peri-implantar é

bastante comum nos pacientes com implantes, havendo casos (Roos-Jansåker *et al.*, 2006) em que a prevalência da doença é de 50% dos implantes analisados. Mais recentemente, estudos contêm evidência de que a mucosite peri-implantar é precursora da peri-implantite (Mombelli e Décaillot, 2011 e Costa *et al.*, 2012).

Esta inflamação tem uma etiologia multifactorial. Pode ser causada por factores locais, que influenciam a quantidade e a composição bacteriana, tais como a rugosidade da superfície do implante, mau acesso na higiene oral, bolsas peri-implantares profundas, a conexão da supra-estrutura, a superfície do implante e a ausência de tecido queratinizado adjacente ao implante; ou factores sistémicos que influenciam a susceptibilidade do paciente à infecção, tais como a história prévia de doença periodontal, predisposição genética, hábitos tabágicos, doenças sistémicas tais como a diabetes e a motivação do paciente para comparecer nas consultas de controlo e vontade de efectuar uma higiene oral adequada (Renvert e Quirynen, 2015). Um questionário feito a membros da American Academy of Periodontology revelou que os factores etiológicos mais comuns são a placa bacteriana, marcado por 91.1% dos questionados, carga oclusal desfavorável (71.8%), hábitos tabágicos (66.8%) e 42.9% escolheram também outros factores etiológicos, tais como a corrosão do titânio, retenção de excesso de cimento infragengival e incorrecto desenho das restaurações. (Papathanasiou *et al.*, 2016)



Figura 1- Mucosite peri-implantar onde se verifica a inflamação da mucosa (lado esquerdo) e a hemorragia pós-sondagem (lado direito). Reproduzido com permissão de John Wiley and Sons (Anexo 1).

Após a inserção do implante a parte endóssea fica, idealmente, coberta por osso. Por outro lado, a parte transmucosa, quando exposta à cavidade oral, fica colonizada por

microorganismos que vão aderir e formar a película adquirida (Fürst *et al.*, 2007). A película formada na superfície do titânio é diferente daquela encontrada no esmalte, mas apesar desta diferença, não parece haver influência na composição bacteriana da formação do biofilme (Leonhardt *et al.*, 1995). Lang e Lindhe, (2015) verificaram através de uma análise de outros estudos, que, a curto prazo, a resposta dos tecidos moles à agressão bacteriana se desenvolvia na mesma maneira na mucosa dos dentes e dos implantes e que após a instituição de procedimentos de higiene oral, a inflamação diminuía também tanto na mucosa dos dentes como na mucosa peri-implantar. No entanto, a mais longo prazo, verificaram que a mucosa peri-implantar progredia num sentido apical, enquanto que a mucosa gengival permanecia inalterada. Sugeriram que a mucosa do dente era compensada por fenómenos regenerativos enquanto que mucosa peri-implantar não era abrangida por este fenómeno.

O diagnóstico da mucosite peri-implantar deve ser sempre feito com avaliação da hemorragia pós-sondagem, uma vez que a inflamação pode ser disfarçada pela diferença na morfologia da mucosa peri-implantar e pela falta de transmissão de luz através do metal do implante ou da coroa da restauração. Caso a profundidade de sondagem seja superior ou igual a 5mm, possua supuração ou haja perda óssea poderemos estar a falar de peri-implantite (Lang e Lindhe, 2015).

4) Peri-implantite

A peri-implantite está descrita na literatura como uma complicação à volta do implante de causa bacteriana, semelhante à periodontite nos dentes, em que a composição bacteriana também é similar. Os sinais clínicos incluem perda óssea, observada radiograficamente ou por sondagem, a presença de bolsas peri-implantares, sangramento à sondagem, com ou sem a presença de exsudado purulento, aumento do volume e vermelhidão da mucosa e ausência de dor. Apesar da perda óssea, a mobilidade não é necessariamente um sinal da peri-implantite uma vez que a perda óssea começa a acontecer a nível cervical e o implante continua estável e em função. Só numa fase mais tardia é que poderá haver mobilidade do implante, indicando uma perda total da integração do implante. (Lang e Lindhe, 2015)

Segundo a classificação proposta por Anitua, (2015) a peri-implantite está classificada em 4 estádios:

- **Peri-implantite classe 1:** presença moderada de perda óssea horizontal com um componente intra-ósseo mínimo.
- **Peri-implantite classe 2:** perda óssea entre moderada e avançada com um componente intra-ósseo mínimo.
- **Peri-implantite classe 3:** Perda óssea entre mínima e moderada com lesão intra-óssea circunferencial avançada.
- **Peri-implantite classe 4:** Defeitos nos implantes com perda óssea horizontal moderada e lesão intra-óssea circunferencial avançada com perda de parede óssea vestibular, lingual ou de ambos.

A informação actual indica que a mucosite peri-implantar e a peri-implantite são bastante comuns em pacientes com implantes dentários. No entanto, a prevalência desta patologia ainda não está bem definida, uma vez que os estudos que existem não representam a população alvo, que é a verdadeira prevalência. Além do mais os diferentes autores variam nos critérios de medição da perda óssea, para que esta seja considerada peri-implantite. Com esta discordância face aos critérios da patologia, os estudos mais actuais referem uma variação entre 4,7 a 43% a nível dos implantes e de 8,9 a 87,5% a nível do paciente. Contudo, tendo por base uma perda óssea superior a 0,5 mm após o primeiro ano, esta proporção varia entre os 30 e os 55%. (Lang e Lindhe, 2015 e Papathanasiou *et al.*, 2016)

A perda óssea decorrente da peri-implantite pode resultar em defeitos ósseos com variáveis morfologias, podendo assumir forma de deiscência ou fenestração caso a lesão óssea exceda a dimensão da crista óssea, ou a forma de cratera no caso da lesão óssea não ultrapassar a dimensão da crista óssea. (Schwarz *et al.*, 2007)

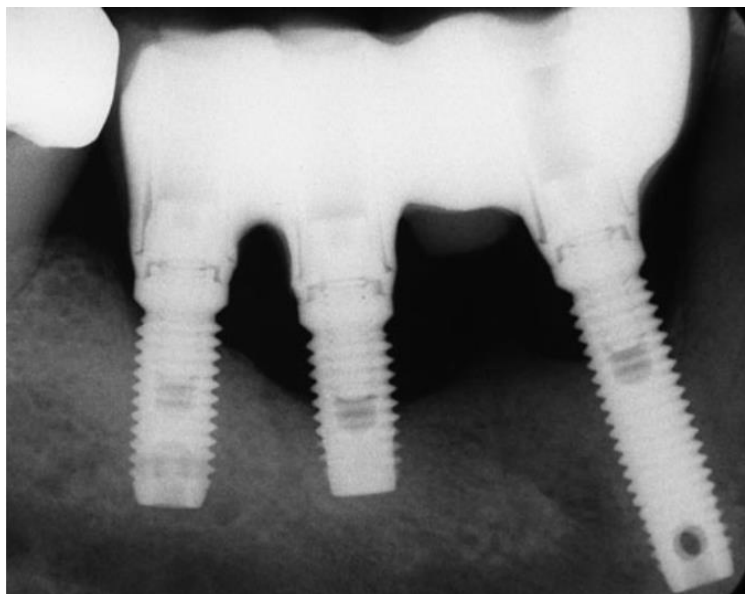


Figura 2- Radiografia onde se observa a perda óssea em torno dos implantes decorrente da peri-implantite. Reproduzido com permissão de John Wiley and Sons (Anexo 1).

5) Tratamento da Peri-Implantite

Tal como em grande parte das suas características, a peri-implantite tem grandes semelhanças à periodontite no tratamento, uma vez que a colonização bacteriana segue os mesmos princípios tanto nos implantes como nos dentes. A escolha da estratégia de tratamento a escolher para a peri-implantite é baseada de acordo com a severidade da lesão peri-implantar. Formas menos graves da doença requerem um tratamento menos invasivo do que aquelas que já apresentam uma patologia avançada, nomeadamente perda óssea, no entanto, em qualquer das hipóteses, são necessários procedimentos de limpeza mecânica (controlo da infecção). Existem então dois tipos de tratamento para a peri-implantite: tratamento conservador ou não-cirúrgico e o tratamento cirúrgico. (Renvert, Polyzois e Claffey, 2012; Lang e Lindhe, 2015 e Smeets *et al.*, 2014)

5.1) Tratamento conservador ou não-cirúrgico

Este tipo de estratégia terapêutica é utilizado nos casos de mucosite peri-implantar ou em casos de peri-implantite mais incipiente, onde o tratamento passa pela eliminação dos irritantes locais, nomeadamente placa bacteriana e depósitos calcificados, através do tratamento manual, por laser, fotodinâmico e administração medicamentosa ou a associação com estes. (Lang e Lindhe, 2015; Machtei, 2014)

5.1.1) Tratamento manual

O tratamento manual pode ser efectuado através de curetagem mecânica, ultrassons ou de polimentos abrasivos de ar. São necessários alguns cuidados com a utilização de qualquer um destes métodos uma vez que a superfície do implante pode ser danificada, sendo aconselhada a utilização de pontas menos duras do que o titânio ou não metálicas, no caso de curetagem mecânica e ultrassons, e a não utilização de um meio excessivamente abrasivo, no caso dos polimentos. Para além disso a instrumentação pode ser dificultada pela geometria dos implantes com roscas de diferentes desenhos, sendo recomendado a instrumentação coronalmente ou ao nível da margem da mucosa (Unursaikhan *et al.*, 2012; Lang e Lindhe, 2015). Smeets *et al.*, (2014) e Louropoulou *et al.*, (2012 e 2014) recomendaram a utilização de curetas e escovas de titânio ou de carbono, uma vez que causam dano mínimo à superfície dos implantes, e a utilização de diferentes métodos terapêuticos consoante a topografia dos implantes, referindo também que os polimentos abrasivos são os que melhor eficácia têm na remoção bacteriana.

5.1.2) Tratamento por laser

A descontaminação das superfícies dos implantes através dos lasers tem sido um processo cada vez mais investigado na comunidade científica, no entanto existe uma falta de consenso sobre qual o tipo e as regulações do laser mais favorável para esta mesma descontaminação. Os tipos de laser mais utilizados são os lasers de Er:YAG e de dióxido de carbono (CO₂). Apesar de um risco de sobreaquecimento associado, estes tipos de laser conseguem remover o biofilme sem danificar as superfícies dos implantes e sem impedir a ligação dos osteoblastos às superfícies dos implantes. Os lasers de Nd:YAG estão contra-indicados devido ao sobreaquecimento que causam, podendo originar fracturas, crateras e até mesmo derreter a superfície do implante. (Kotsakis *et al.*, 2014 e Romanos *et al.*, 2014)



Figura 3- Tratamento cirúrgico da peri-implantite com cirurgia de retalho e utilização de laser. Reproduzido com permissão de John Wiley and Sons (Anexo 2).

A quantidade na redução na profundidade de sondagem e um aumento do nível de inserção do tratamento por laser demonstra ser equivalente aos outros métodos de descontaminação da superfície do implante, no entanto a escassez de estudos sobre esta técnica leva a que este tipo de tratamento seja considerado como um tratamento adjuvante. (Mailoa *et al.*, 2014)

5.1.3) Tratamento fotodinâmico

O tratamento fotodinâmico é um tratamento que tem como base a produção de moléculas de oxigénio através da combinação de uma substância não-tóxica foto-activável que absorve luz com um comprimento de onda específico. Estas moléculas produzidas têm um efeito bactericida contra bactérias tanto aeróbias como anaeróbias e até mesmo células tumorais dependendo do comprimento de onda a que é submetida a substância fotossensibilizadora. Apesar disto, a escolha desta terapia é recomendada apenas como conservadora ou adjuvante uma vez que é uma abordagem terapêutica relativamente nova, e a informação existente nos estudos actuais é escassa e sem estudos a longo prazo. (Kolbe *et al.*, 2014; Romanos *et al.*, 2014 e Smeets *et al.*, 2014)

5.1.4) Tratamento por administração medicamentosa

No 6º Workshop Europeu de Periodontologia, Lindhe e Meyle, (2008) concluíram que o uso de antibióticos como adjuvante na terapêutica conservadora/não-cirúrgica mostra um pequeno mas significativo aumento na eficácia contra os sintomas da peri-implantite. No entanto estudos mais recentes de Javed *et al.*, (2013) e Rams,

Degener, e Van Winkelhoff, (2014) vêm contrariar esta ideia anteriormente defendida, revelando num estudo *in vitro* que 71.7% dos patógenos presentes na submucosa com peri-implantite possuem resistência a um ou mais antibióticos, deixando a questão da sua utilização como adjuvante ainda debatível. Contudo sabe-se que a utilização só de antibióticos locais ou sistêmicos para o tratamento da peri-implantite não é considerada como opção de tratamento. (Smeets *et al.* 2014)

5.2) Tratamento cirúrgico

Quando estamos perante uma peri-implantite severa ou que já se encontra num estado mais avançado com perda óssea, supuração e/ou profundidade de sondagem superior a 5mm, o melhor tratamento será o cirúrgico. O objectivo principal deste tipo de tratamento é ter acesso directo à superfície do implante para se resolver a lesão inflamatória, através de um processo de desbridamento, e descontaminação do local. A abordagem cirúrgica é feita somente após a resolução da infecção aguda e o estabelecimento de uma higiene oral adequada. Posteriormente à abertura do retalho, o tratamento cirúrgico vai combinar os conceitos do tratamento não-cirúrgico com procedimentos ressectivos e/ou regenerativos. (Lindhe e Meyle, 2008; Romanos *et al.* 2014 e Smeets *et al.* 2014)

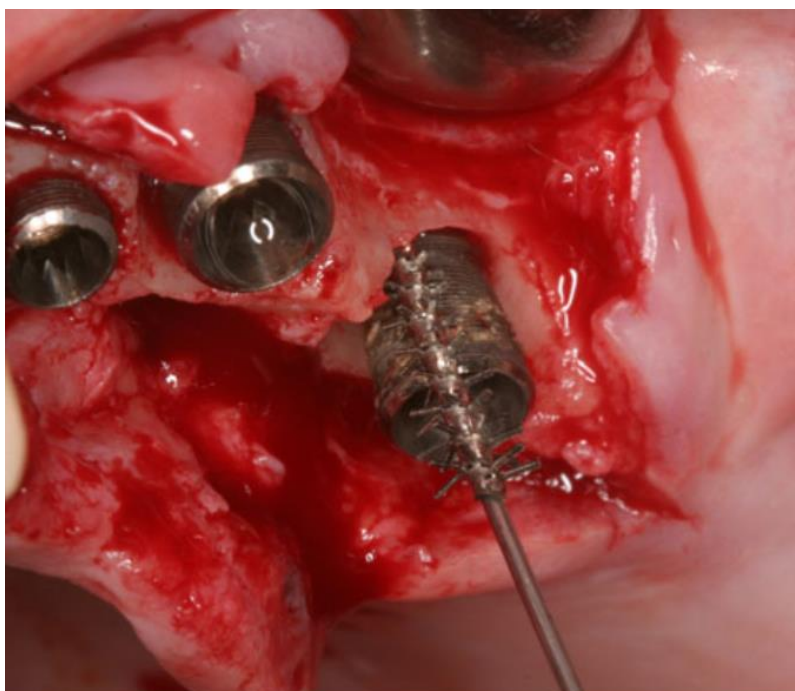


Figura 4- Desinfecção da superfície do implante com escovas de titânio após a abertura do retalho. Reproduzido com permissão de John Wiley and Sons (Anexo 1).

5.2.1) Tratamento ressectivo

O tratamento ressectivo tem por base a descontaminação bacteriana através da eliminação de defeitos ósseos, por meio de osteotomia ou osteoplastia, podendo ser complementada com implantoplastia, onde se vai polir e alisar a superfície do implante que se encontra acima da crista óssea alveolar. (Smeets et al., 2014)

A implantoplastia como complemento da osteotomia/osteoplastia parece ter uma influência bastante positiva no resultado do tratamento, como foi reportado por Romeo *et al.*, (2005) que concluíram com base no seu estudo clínico que havia menor profundidade de sondagem e hemorragia pós-sondagem em relação ao tratamento ressectivo efectuado isoladamente. Foi também verificado que o grupo que realizou o tratamento ressectivo isoladamente possuía menor recessão gengival do que aquele que foi complementado com a implantoplastia. Num ensaio clínico derivado desse estudo, foi ainda possível verificar uma menor perda óssea marginal no grupo que realizou a implantoplastia. (Romeo *et al.*, 2007)

Serino e Turri, (2011) reportaram nos seus estudos uma boa eficácia do tratamento ressectivo, em combinação com controlo da placa, em que a resolução da patologia estava dependente da quantidade de osso perdida inicialmente em redor dos implantes, e que os implantes cujos tecidos circundantes se manifestavam saudáveis logo após o tratamento ressectivo mantinham-se saudáveis durante os 2 anos de follow-up, enquanto que a peri-implantite tinha tendência a permanecer e evoluir nos implantes no qual não foi possível resolver a patologia logo após o tratamento.

De Waal *et al.*, (2013, 2014 e 2015) referiram que o tratamento ressectivo complementado com soluções antimicrobianas não melhora o resultado clínico em comparação com uma solução placebo, no entanto reduz mais rapidamente a contaminação de anaeróbios na superfície do implante. Para além disso referiram também que o resultado do tratamento era influenciado pela profundidade de sondagem e quantidade óssea perdida no início do estudo, pelo facto de ser fumador, pela presença de placa bacteriana durante o *follow-up*, mas mais significativamente pela experiência da equipa cirúrgica.

5.2.2) Tratamento regenerativo

O tratamento regenerativo tem como base os princípios da regeneração óssea guiada que está descrita como uma técnica em que se utilizam substitutos ou enxertos ósseos e é complementada com a colocação uma membrana reabsorvível ou não-reabsorvível que actua como barreira. (Lang e Lindhe, 2015)

A primeira evidência sobre a eficácia da regeneração óssea guiada foi conseguida por Dahlin *et al.* (1989). Num estudo feito em implantes inseridos em tíbias de coelhos, eles colocaram uma membrana de e-PTFE em redor das espiras expostas dos implantes, tendo observado algum ganho ósseo. Becker *et al.*, (1990) também fizeram um estudo nas mandíbulas de cães onde relataram um ganho de 1.37mm em altura óssea nos locais onde utilizaram a regeneração óssea guiada, em comparação a 0,23mm do controlo.

5.2.2.1) Tipo de defeitos

A perda óssea decorrente da peri-implantite pode resultar em defeitos ósseos com diferentes formas, que foram classificados por Schwarz *et al.*, (2007) num estudo em humanos e cães. O estudo consistiu na sua amostra 40 implantes, em pacientes humanos, com a patologia peri-implantar e 15 implantes, em cães da raça Beagle, em que foram induzidos a patologia pela metodologia relatada anteriormente por Lindhe *et al.*, (1992). Este método de indução da peri-implantite consistia na colocação de ligaduras em redor dos implantes e cessação do controlo da placa bacteriana, que resultava em inflamação progressiva e um colapso dos tecidos moles e duros peri-implantares. Posteriormente à aplicação deste método, os efeitos foram classificados da seguinte forma: os defeitos classe I foram definidos como defeitos que possuíam um componente intra-ósseo bem definido, e defeitos classe II, em que ocorria uma perda óssea horizontal, expondo assim a superfície supra-alveolar em redor dos implantes. Em relação aos defeitos classe I, estes foram subdivididos em 5 grupos da seguinte forma:

- **Classe Ia:** defeitos caracterizados por perda óssea horizontal e vertical do osso alveolar adjacente, resultado numa forma do defeito do tipo de deiscência;
- **Classe Ib:** defeito em forma de deiscência, com valores de perda óssea maior do que os da classe Ia, no entanto contempla maiores valores de

perda óssea. Contém também uma componente de perda óssea em mesial e distal, normalmente equivalentes;

- **Classe Ic:** defeito idêntico à classe Ib, mas possui uma componente de perda óssea em lingual/palatino. Apesar desta componente, a parede lingual/palatina permanece preservada.
- **Classe Id:** exibe maiores valores de perda óssea em lingual/palatino do que a classe Ic, apresentando um defeito de deiscência tanto em vestibular como em lingual/palatino.
- **Classe Ie:** defeito em forma de cratera, ou seja, apresenta perda óssea em redor do implante, no entanto o defeito está contido dentro das duas paredes vestibular e lingual/palatina, sem algum defeito com a forma de deiscência.

Os defeitos classe Ie foram os mais frequentes encontrados, 55,3% em humanos e 86,6% nos cães. Como conclusão foi proposto que os defeitos ósseos da peri-implantite induzida por ligaduras nos cães assemelham-se às lesões que decorrem normalmente da peri-implantite nos humanos. Carral *et al.*, (2016) no seu estudo feito em cães, obtiveram evidência de maior frequência nos defeitos com forma de circunferencial em redor do implante, quase 70%, corroborando o estudo acima descrito.

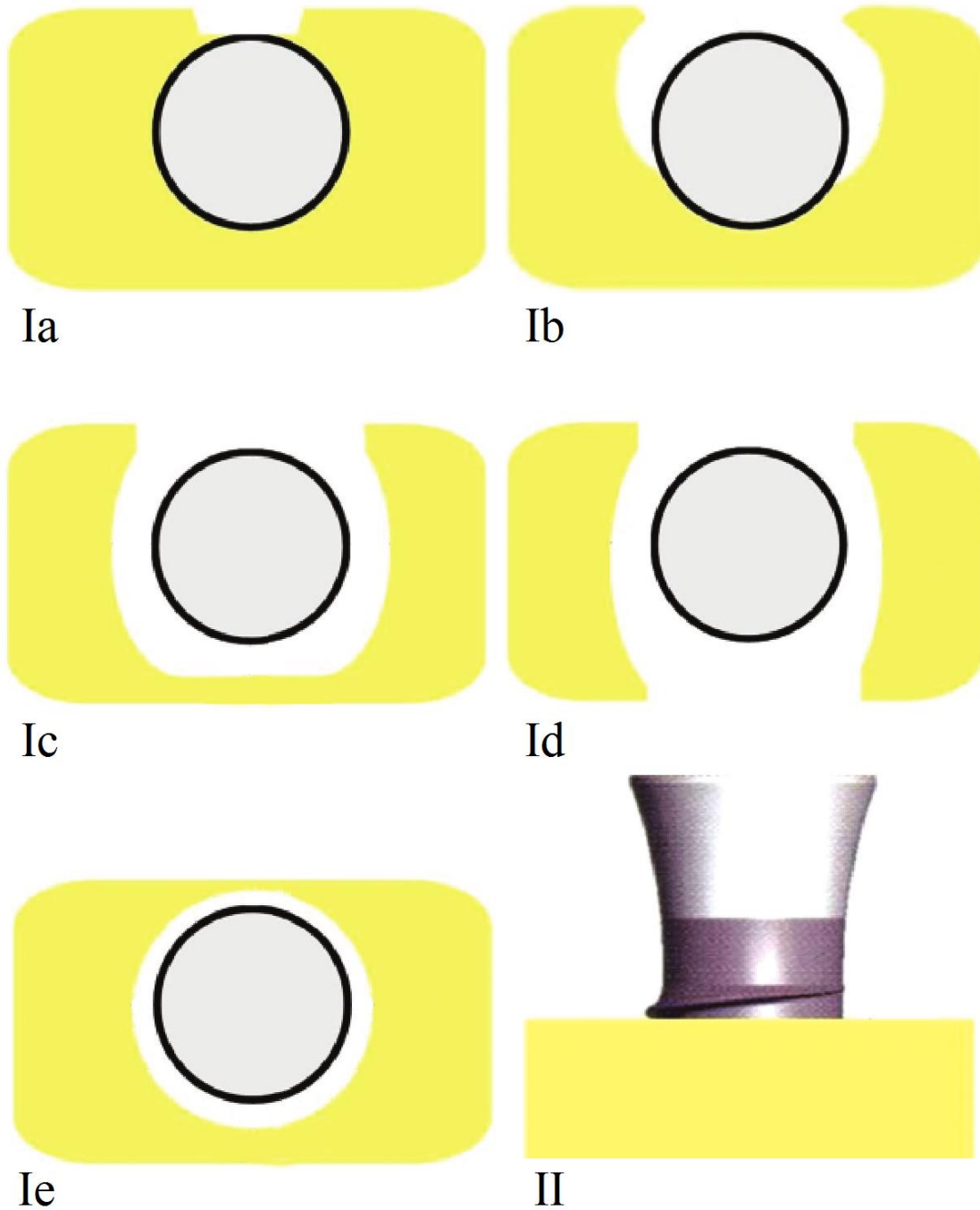


Figura 5- Defeitos ósseos classificados por Schwarz et al., (2007). Reproduzido com permissão de John Wiley and Sons (Anexo 3).

5.2.2.2) Regeneração nos defeitos com a forma de cratera

No estudo de Khoury e Buchmann, (2001) os defeitos com a forma de cratera foram aumentados com osso autógeno, resultando num aumento ósseo médio de 3,4mm. Também foi demonstrado que quanto mais profundo o defeito, maior o

melhoramento clínico, enquanto que quanto mais largo o defeito, menor era o contacto e ganho ósseo. (Garrett *et al.*, 1988 e Tonetti, Prato e Cortellini, 1996)

Schwarz *et al.*, (2010) realizaram um estudo sobre o tratamento regenerativo em 27 pacientes, cujos critérios de inclusão assentavam nos aspectos de possuir apenas um defeito classe Ib, Ic ou Ie e com profundidade de sondagem superior a 6mm e um componente intra-ósseo com mais de 3 mm, no ponto mais profundo, medido clínica e radiograficamente. A execução do tratamento foi feita através da abertura de um retalho, remoção o tecido de inflamação presente, desbridamento da superfície do implante com a utilização de curetas de carbono e desinfecção do implante com soro fisiológico. Posteriormente, foi colocado nos defeitos osso natural mineral que foi coberto com uma membrana de colagénio reabsorvível de origem porcina, e os retalhos foram reposicionados coronalmente e fixados com suturas. O tratamento do pós-operatório foi feito com a aplicação de uma solução de clorhexidina digluconato a 0,2%, duas vezes por dia durante duas semanas, e a manutenção foi feita com consultas periódicas na qual era feita uma limpeza e reforço da higiene oral. Durante o *follow-up* foi verificado que o efeito regenerativo nos defeitos de classe Ie, em relação aos outros, produzia uma melhoria significativa na profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, em 6 meses de observação, e melhoria na hemorragia pós-sondagem, em 12 meses de observação. Isto revela que o tratamento regenerativo é bastante mais promissor nos defeitos com a forma de cratera do que nos efeitos com a forma de deiscência, levantando assim questionabilidade para a utilização desta técnica em algumas situações.

5.2.2.3) Regeneração nos defeitos com a forma de deiscência

Roccuzzo *et al.*, (2016) fizeram um estudo para avaliar o procedimento cirúrgico reconstructivo, em 75 indivíduos com apenas um defeito classe I e com profundidade de sondagem superior a 6mm. O procedimento consistiu na abertura do retalho, remoção do tecido de granulação com curetas de titânio, tratamento das superfícies dos implantes com EDTA a 24% durante 2 minutos e clorhexidina a 1% durante 2 minutos e, posteriormente, os implantes e as superfícies ósseas foram tratadas com soro fisiológico. Foi depois utilizado osso bovino desproteínizado com 10% de colagénio para cobrir o defeito intra-ósseo. Caso o local não apresentasse tecido queratinizado, após a colocação do enxerto ósseo era colocado um pedaço de tecido conjuntivo colhido na região da tuberosidade através de uma gengivectomia, que era depois adaptada à área

que rodeava o enxerto ósseo, para garantir a sua estabilidade, e suturado. O protocolo pós-cirúrgico foi feito com a instrução de toma de 1g de amoxicilina com ácido clavulânico, duas vezes por dia durante 8 dias, com a aplicação de clorhexidina digluconato a 0,2%, três vezes por dia durante três semanas, e com consultas de rotina que consistiam em motivação para reforço da higiene oral e instrumentação supragengival, caso necessário. Após 1 ano, quatro pacientes foram perdidos e seis implantes extraídos. Tendo como base de sucesso uma profundidade de sondagem igual ou inferior a 5mm, ausência de supuração e ausência de hemorragia pós-sondagem, os resultados obtidos relataram um sucesso de 37 implantes, 52,1% dos casos. Os autores concluíram que o resultado final é imprevisível, no entanto este estudo ostenta informação de regeneração equivalente em todos os defeitos de classe I.

5.2.2.4) Utilização de enxertos/substitutos ósseos

Os substitutos e os enxertos ósseos são utilizados devido à sua capacidade de estimulação de regeneração óssea, através de manutenção de espaço e da estabilização do coágulo sanguíneo (Cortellini e Tonetti, 2015). Podem ser materiais do tipo osteogénicos, se contiverem células formadoras de osso, podem ser osteocondutores se servirem como um mantenedor de espaço para haver formação óssea por parte de outras células, ou osteoindutores se a matriz dos enxertos tiver substâncias de indução do osso. São também classificados, de acordo com a sua origem:

- **Enxertos autógenos:** são enxertos que têm origem no mesmo indivíduo e a sua colheita pode ser feita tanto intra como extra-oral;
- **Enxertos alógenos:** são enxertos que têm origem em indivíduos da mesma espécie;
- **Enxertos xenógenos:** são enxertos que são retirados de um dador de outra espécie;
- **Materiais aloplásticos:** são materiais sintéticos ou inorgânicos usados como um substituto ósseo. (Lang e Lindhe, 2015)

O estudo de Jepsen *et al.*, (2016) na tentativa de comparar os efeitos entre a colocação de um substituto ósseo e não colocar nada, foi feito com base nos seguintes critérios de inclusão: primariamente pacientes que possuíam um implante, com uma avaliação radiográfica inicial, com um defeito intra-ósseo superior ou igual a 3mm, profundidade de sondagem superior ou igual a 5mm, com hemorragia pós-sondagem

e/ou supuração. Após seleccionados os pacientes que preenchessem os critérios primários, foram avaliados através de uma exploração intra-operatória, como critérios de inclusão secundários, defeitos ósseos que tivessem uma dimensão, no seu ponto mais profundo, igual ou superior a 3 mm, 3 a 4 paredes, defeitos com pelo menos 270° (circunferencial) e com um ângulo de defeito igual ou inferior a 35°. 63 pacientes inseriram-se nos critérios de inclusão e depois da randomização feita, 33 foram colocados no grupo de teste e 30 no grupo de controlo. O procedimento cirúrgico consistiu na abertura de retalho, remoção do tecido de granulação com curetas de titânio e desinfecção das superfícies dos implantes com uma escova de titânio, peróxido de hidrogénio a 3% durante 60 segundos e 2 vezes 20ml de soro fisiológico durante 60 segundos. Foram utilizados grânulos de titânio porosos no grupo de teste, enquanto no grupo de controlo não se colocou nada, com posterior fechamento dos retalhos com suturas não reabsorvíveis. No tratamento pós-cirúrgico foi prescrito 500mg de amoxicilina 3 vezes por dia e 400mg de metronidazol 2 vezes por dia, durante os primeiros 8 dias depois da cirurgia. Posteriormente eram instruídos para aplicarem um colutório de clorhexidina a 0,2% durante 1 mês e foram feitas consultas periódicas para se realizarem procedimentos e instruções de higiene oral. Os resultados obtidos após 12 meses revelaram uma preferência no tratamento com grânulos de titânio porosos em comparação ao grupo de controlo, onde se obteve uma diferença significativa no ganho ósseo, 3,61mm em mesial e 3,56mm em distal no grupo de teste e de 1,05 e 1,04mm em mesial e distal, respectivamente, no grupo de controlo. Este estudo revela evidência da vantagem da utilização de substitutos ósseos.

Romanos e Nentwig (2008) realizaram um estudo para verificar clínica e radiograficamente a desinfecção da superfície do implante e dos tecidos adjacentes com um laser de dióxido de carbono complementada com terapia regenerativa. Foram incluídos 15 pacientes, com o total de 19 implantes sem mobilidade e perda óssea acima de dois terços de comprimento. Após a abertura do retalho, o tecido de granulação foi removido com curetas de titânio, e a desinfecção foi feita com um laser de dióxido de carbono. Em 10 defeitos ósseos foi colocado osso autógeno e 9 defeitos foram aumentados com osso xenógeno, e nos dois grupos foi utilizada uma membrana de colagénio, fixadas com pinos de titânio, que foram cobertas pela mucosa após o reposicionamento do retalho, fixado por suturas. Não foram utilizados antibióticos após o tratamento, apenas foram feitas consultas de controlo. Após o tempo de controlo

(27.10 ± 17.83 meses) foi obtido uma redução do índice de hemorragia pós-sondagem e da profundidade de sondagem em ambos os grupos, sem diferenças significativas em relação ao índice de placa ou mucosa queratinizada. Radiologicamente foi observado um preenchimento ósseo quase completo no grupo do enxerto ósseo xenógeno e pelo menos dois terços no grupo do enxerto ósseo autógeno, por causa da reabsorção do enxerto ao longo do tempo.

Nos seus estudos Aghazadeh, Persson e Renvert, (2012) utilizaram a técnica de regeneração óssea guiada com diferentes tipos de material para verificar a sua eficácia no tratamento de defeitos ósseos resultantes da peri-implantite. O procedimento foi realizado em 45 pacientes, com o total de 55 implantes com pelo menos 5mm de profundidade de sondagem. Após a abertura do retalho, foi retirado todo o tecido de granulação com instrumentos de titânio e a superfície do implante foi desinfetada com peróxido de hidrogénio a 3% durante 1 minuto. Foram distribuídos os pacientes aleatoriamente em dois grupos, ao qual foram atribuídos diferentes tipos de enxertos, um de origem autógena e um de origem bovina, ou seja, xenógeno, e em ambos os grupos foi utilizada uma membrana reabsorvível para cobrir os enxertos ósseos. De seguida foi reposicionado o retalho e suturado. No pós-operatório utilizaram clorhexidina a 0,1% durante 6 semanas e marcaram-se consultas periódicas de controlo, limpeza e reforço da higiene oral. Após 12 meses foi concluído que a eficácia do tratamento regenerativo era limitada. No entanto foi observado melhoria em relação aos parâmetros clínicos, semelhante nos dois materiais, o uso de osso xenógeno revelou evidência radiográfica de maior preenchimento do defeito do que o osso autógeno, e também se verificou um ganho do nível ósseo significativamente maior no grupo em que se colocou o osso xenógeno.

5.2.2.5) Utilização de membrana

As membranas têm como objectivo criar um espaço isolado à volta do osso, evitando assim a colonização desse espaço por células do tecido conjuntivo fibroso, e simultaneamente vai proteger o coágulo sanguíneo, promovendo desta maneira o crescimento dos osteoblastos. A utilização de membranas reabsorvíveis é mais desejável do que não-reabsorvíveis, uma vez que apresentam vantagens em relação à necessidade de realização de uma segunda cirurgia para remoção da membrana e ao elevado grau de exposição das membranas não-reabsorvíveis. (Li *et al.*, 2014 e Lang e Lindhe, 2015)

Schwarz *et al.*, (2009) fizeram um estudo em 20 pacientes, que possuíam pelo menos um implante que exibia profundidade de sondagem superior a 6mm e uma componente intra-óssea superior a 3mm, com o objectivo de verificar as diferenças entre duas terapias para a peri-implantite, uma com membrana de colagénio e outra sem membrana. O acesso cirúrgico consistiu na abertura do retalho, remoção do tecido de granulação e desbridamento com curetas de plástico e desinfecção da superfície do implante com soro fisiológico. Após randomização dos pacientes e atribuição em dois grupos diferentes, 9 pacientes foram colocados no primeiro grupo, que foram tratados com a aplicação de hidroxiapatite nanocristalina, e 11 pacientes foram colocados no segundo grupo, nos quais se colocou osso natural mineral com uma membrana de colagénio, com posterior reposicionamento do retalho e fixação com suturas. O tratamento pós-operatório foi feito com um colutório de clorhexidina a 0,2% duas vezes por dia durante as 2 semanas posteriores à cirurgia e os pacientes tiveram de comparecer em consultas periódicas para controlo, para limpeza supragengival por parte do médico dentista e reforço da higiene oral. Ao fim de 4 anos de controlo, os dados obtidos revelaram uma redução da profundidade de sondagem e ganho no nível de inserção clínica maior no segundo grupo em relação ao primeiro, para além de um preenchimento radiográfico em 5 locais no grupo da hidroxiapatite nanocristalina e em 8 locais no grupo do osso natural mineral complementado com membrana de colagénio. Com base nos seus resultados, os autores concluíram que os resultados a longo prazo obtidos com hidroxiapatite nanocristalina sem membrana devem ser considerados como pobres.

No estudo de Roos-Jansåker *et al.*, (2014) foram comparados dois tipos de tratamento regenerativo em 25 indivíduos que possuíssem pelo menos um implante com perda óssea progressiva de pelo menos 3 espiras (1.8mm) e defeitos com a forma de cratera. A intervenção cirúrgica começou por ser feita com a remoção da supra-estrutura, acesso à lesão através da abertura de um retalho e remoção do tecido de granulação, prosseguindo-se com a desinfecção do local, que foi feita com peróxido de hidrogénio a 3% e soro fisiológico. No primeiro grupo, com 23 implantes, colocou-se um substituto ósseo complementado com a colocação de uma membrana reabsorvível e no segundo grupo, com 22 implantes, foi apenas colocado o substituto ósseo. Após este procedimento o retalho foi reposicionado, suturado e a supra-estrutura novamente colocada. No tratamento pós-operatório foi estipulado o uso de clorhexidina a 0.1%

durante as 5 semanas após a cirurgia e foram marcadas consultas regulares de controle, limpeza e reforço da higiene oral. No primeiro ano de controle houve uma melhoria dos parâmetros clínicos e radiológicos nos dois grupos, após 5 anos esses parâmetros foram mantidos estáveis em ambos os grupos. O ganho ósseo foi bastante parecido em ambos os grupos, $1,3 \pm 1,4$ mm no grupo com membrana e $1,1 \pm 1,2$ mm no grupo sem membrana, concluindo assim que a utilização de membranas reabsorvíveis não traz melhorias à previsão ou extensão do preenchimento ósseo.

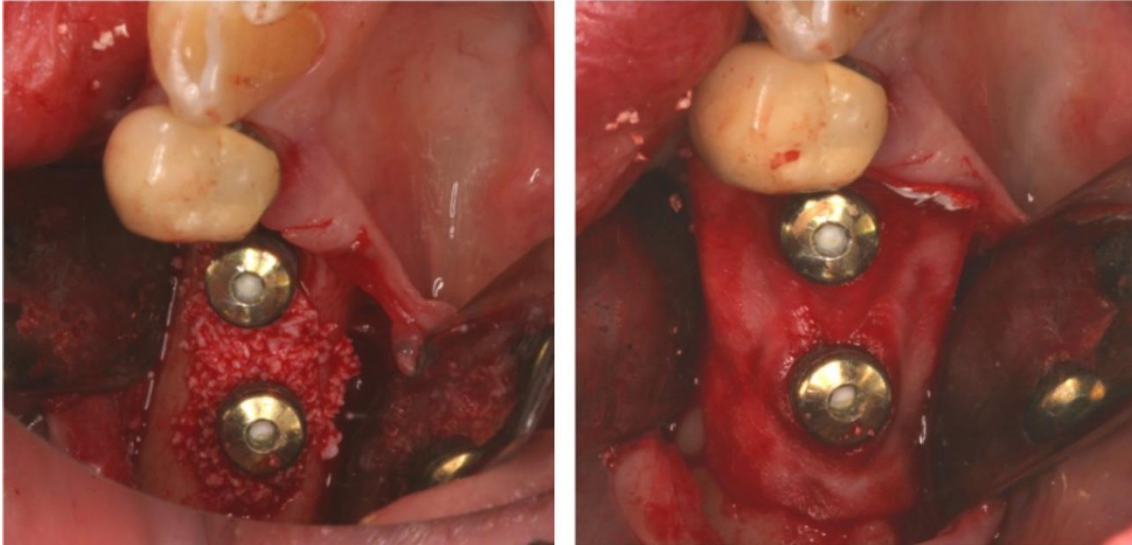


Figura 6- Colocação de um enxerto ósseo no local da lesão peri-implantar (à esquerda); e colocação de uma membrana reabsorvível (à direita). Retirado de Smeets *et al.* (2014).

5.2.2.6) Tipo de superfície do implante/tratamento da parede

A influência do tipo de superfície do implante no resultado do tratamento da peri-implantite começou por ser avaliada em estudos pré-clínicos. Persson *et al.*, (2001) fizeram um estudo em 4 cães para verificar se havia influência entre implantes com superfícies diferentes. O estudo consistiu em 3 procedimentos cirúrgicos. Na primeira intervenção foram extraídos os dentes dos cães nos locais onde se iriam colocar os implantes. Depois de 12 meses efectuou-se a segunda intervenção que consistiu na colocação dos implantes, 3 torneados do lado esquerdo da mandíbula e 3 do tipo Sandblasted Large grit Acid-etched (SLA) do lado direito. Após 3 meses cessou-se os procedimentos de higiene oral e foram colocadas ligaduras de algodão em torno do implante numa posição sub-marginal que foram mudadas após o primeiro e o segundo mês, de modo a induzir a peri-implantite e ocorrer perda óssea marginal. Depois de 3 meses, quando já se tinha perdido aproximadamente 50% do osso, foram retiradas as

ligaduras. Um mês após a remoção das ligaduras foi efectuada a última intervenção cirúrgica, que consistiu na abertura do retalho, remoção do tecido de granulação e desinfecção dos implantes com soro fisiológico. O retalho foi posteriormente reposicionado e suturado, tendo ficado a cicatrizar de forma submersa. Ao final de 6 meses os animais foram sacrificados e os resultados histomorfométricos foram obtidos. Foi verificado que o preenchimento ósseo era de 72% nos implantes com superfície rosqueada e de 76% nos implantes SLA, apesar de só se verificar 22% de reosseointegração nos implantes rosqueados e 84% nos do tipo SLA.

Albouy *et al.*, (2011) também efectuou um estudo pré-clínico para identificar diferenças em implantes com 4 tipos de superfícies diferentes: torneado, TiOblast, SLA e TiUnite. Em primeiro lugar foram extraídos os dentes dos cães nos sítios destinados à colocação dos implantes. Depois de 3 meses colocaram-se os implantes, um de cada tipo de cada lado da mandíbula. Após 3 meses foram colocadas ligaduras de algodão em torno do implante numa posição sub-marginal em redor do pescoço do implante, que foram mudadas após as 3, 6 e 9 semanas. Depois de 1 meses, após ser induzida peri-implantite e se ter perdido cerca de 40 a 50% do osso de suporte, foram retiradas as ligaduras. 1 mês após a remoção das ligaduras foi efectuado o tratamento regenerativo, através da abertura do retalho, remoção do tecido de granulação com curetas e desinfecção dos implantes com compressas impregnadas com soro fisiológico. No pós-operatório não foi utilizado qualquer tipo de antibiótico, local ou sistémico. Após 5 meses os animais foram sacrificados, as amostras histomorfométricas recolhidas e os resultados obtidos revelaram melhoramento dos parâmetros clínicos e um ganho ósseo nos implantes do tipo torneado, TiOblast e SLA, enquanto que os implantes do tipo TiUnite obtiveram uma perda óssea progressiva, sem resolução dos parâmetros clínicos, podendo concluir que a resolução da peri-implantite é influenciada pelo tipo de superfície dos implantes. Concluíram também que era possível o tratamento sem a utilização de antibióticos locais ou sistémicos.

Rocuzzo *et al.*, (2011) obtiveram o mesmo resultado em humanos. Eles fizeram um estudo em 26 pacientes, que possuísem um implante com um defeito em forma de cratera e com profundidade de sondagem igual ou superior a 6mm em volta de implantes do tipo Titanium Plasma Spray (TPS) ou SLA. Após a abertura do retalho, foi feita a remoção do tecido de granulação com curetas de plástico, a superfície dos implantes foi limpa com EDTA 24% durante 2 minutos e clorhexidina durante 2

minutos e posteriormente o local foi coberto com um xenoenxerto, voltava-se a reposicionar o retalho e era suturado. Caso o local estivesse ausente de tecido queratinizado, era colocado um enxerto de tecido conjuntivo para melhor assegurar a estabilidade do enxerto ósseo. Para o tratamento pós-operatório foi receitado 1g de amoxicilina e ácido clavulânico durante 6 dias, foi instruído um bochecho de clorhexidina a 0,2% 2 vezes por dia, durante 3 semanas e era efectuado reinstrumentação, motivação da higiene oral e uso de antissépticos conforme fosse necessário. Após um ano, apesar dos implantes do tipo TPS também obterem resultados significantes, nos implantes com a superfície SLA tiveram uma melhoria mais denotada nos parâmetros da profundidade de sondagem, hemorragia pós-sondagem e preenchimento ósseo.

5.2.2.7) Tipo de desinfecção

É assumido que a perda que ocorre após a remodelação óssea inicial é principalmente devido à infecção bacteriana e que a remoção dessa placa bacteriana da superfície do implante é um pré-requisito para que haja um travamento na progressão da doença. (Schwarz *et al.*, 2007 e Lang e Berglundh, 2011)

Nas investigações de Schou *et al.*, (2003) eles fizeram um estudo em 64 implantes colocados em macacos, com o objectivo de verificar a diferença entre 4 tipos de desinfecção de superfície: uma com um jacto de ar e ácido cítrico, outro com jacto de ar, outro com soro fisiológico e ácido cítrico e por último uma compressa com soro fisiológico alternada com outra com clorhexidina. 3 meses após a primeira intervenção cirúrgica, que consistiu na extracção dos dentes, foram colocados os implantes do tipo TPS nos locais predestinados, 4 na maxila e 4 na mandíbula. Passado 3 meses foram colocadas ligaduras de seda e elásticos ortodônticos em redor dos implantes durante 9 a 17 meses para estabelecer uma perda óssea de 4 a 6 mm. De seguida foi efectuado o tratamento cirúrgico regenerativo, que foi feito através da abertura de um retalho, remoção do tecido de granulação e desinfecção do local por uma das quatro maneiras mencionadas anteriormente. Posteriormente os implantes foram cobertos com osso autógeno e com uma membrana não-reabsorvível e fechou-se o retalho com suturas. Durante o período pós-operatório foi receitado metronidazol e ampicilina durante os primeiros 10 dias que se seguiram à cirurgia, foram removidas as membranas 3 meses depois e os macacos foram sacrificados 6 meses depois da cirurgia e as amostras colhidas. Os resultados obtidos verificaram que não houve diferença significativa entre

os vários métodos utilizados, e que se verificou novo contacto osso-implante numa média de 39 a 46% dentro dos defeitos.

Schwarz *et al.*, (2011a) efectuaram um ensaio randomizado controlado em 38 pacientes onde queriam investigar o impacto de dois tipos de desinfecção da superfície dos implantes após o tratamento cirúrgico combinado (ressectivo + regenerativo). O acesso cirúrgico começou por ser feito através da abertura do retalho, o tecido de granulação foi removido com curetas de plástico, seguidamente foi efectuada uma implantoplastia com brocas diamantadas e a desinfecção foi efectuada num grupo com um laser de Er:YAG e noutro grupo com curetas de plástico, bolas de algodão e soro fisiológico. De seguida foi colocado osso mineral natural e uma membrana de colagénio para recobrir as lesões ósseas peri-implantares em ambos os grupos e, finalmente, o retalho foi reposicionado e suturado. O tratamento pós-operatório foi feito com bochechos de clorhexidina digluconato a 0,2% duas vezes por dia durante duas semanas e consultas periódicas foram marcadas de modo a controlar, reforçar a higiene oral e limpeza supragengival por parte do médico dentista. Depois de analisados os resultados obtidos após 6 meses, os autores chegaram à conclusão de que não se verificou nenhuma diferença significativa entre os dois métodos de desinfecção após o tratamento cirúrgico combinado.

Carral *et al.*, (2016) no seu estudo feito em animais, seis implantes foram colocados em 8 cães da raça Beagle, com o objectivo de avaliar o efeito de escovas de titânio e agentes químicos no tratamento cirúrgico da peri-implantite. Este estudo foi composto por 3 fases. A primeira e segunda fase consistiram na extração dos dentes e colocação de 6 implantes nas mandíbulas dos cães Beagle. Após 3 meses foi induzido peri-implantite através da colocação de ligaduras de seda entre a mucosa e o implante, tendo o implante mais distal sido mantido para controlo. As ligaduras eram substituídas uma vez por mês durante 3 meses. Depois do período de indução, as ligaduras foram removidas e foi feito o tratamento cirúrgico. Efectuou-se o acesso ao local através da abertura de um retalho, removeu-se o tecido de granulação com curetas de titânio e foram feitos 3 grupos que diferiam no modo de desinfecção do implante: um com uma escova de titânio, hipoclorito de sódio e clorhexidina, outro com uma escova de titânio e clorhexidina, e por fim um grupo com um ultrassom com ponta de plástico e clorhexidina. De seguida foi o retalho reposicionado e suturado. O período de manutenção consistiu na limpeza com clorhexidina a 0,12% 3 vezes por semana.

Depois de 3 meses, os animais foram sacrificados e análises histomorfométricas foram obtidas revelando uma melhoria significativa nos parâmetros clínicos entre os 3 grupos sem diferenças estatísticas significantes no ganho ósseo. Foi, no entanto, relatado uma diferença significativa em relação ao grupo de controlo em relação à inflamação, profundidade óssea do defeito e ganho ósseo. O efeito do hipoclorito de sódio foi mencionado como mínimo no resultado do tratamento.

Htet *et al.*, (2016) também efectuaram um estudo, em 30 implantes na mandíbula de 5 cães beagle, para verificar a diferença entre a descontaminação com lasers ou a descontaminação mecânica com ácido cítrico. Foram colocados os 6 implantes nas mandíbulas dos cães, 6 meses após a extracção dos dentes, tendo sido efectuada uma osteotomia em redor dos implantes colocados para a peri-implantite progredir mais rapidamente. 2 meses depois foi induzida peri-implantite, através da colocação de ligaduras de seda em redor dos implantes, que eram trocadas a cada duas semanas, até atingir cerca de 40% de perda do osso de suporte. Posteriormente a este procedimento era executado o tratamento cirúrgico, que era feito através da abertura do retalho, remoção do tecido de granulação com um destartarizador com ponta de plástico. Para a desinfecção dos implantes foram feitos 4 grupos com diferentes tipos de descontaminação: um com um laser de Er:YAG, outro com tratamento fotodinâmico, o terceiro com uma broca de titânio e por último com broca de titânio complementado com ácido cítrico. Após a desinfecção foi colocada uma membrana reabsorvível e foi suturado o retalho. Após 3 meses, os animais foram sacrificados e os resultados evidenciaram uma melhoria significativa da altura óssea vertical do grupo onde se desinfectou a superfície do implante com brocas de titânios complementado com ácido cítrico, em relação ao grupo do laser de Er:YAG, e um melhor contacto osso-implante do mesmo grupo em relação aos outros.

5.2.2.8) Reosseointegração

Ainda é desconhecido até que ponto uma superfície anteriormente contaminada se apresenta com uma base suficiente para um novo estabelecimento de contacto entre o osso e o implante (Schwarz *et al.*, 2006). Após se efectuar o tratamento regenerativo com sucesso, apesar de se verificar um preenchimento ósseo através das radiografias, não se consegue afirmar que houve re-osseointegração. Este termo refere-se a novo osso formado e nova integração, gerando um novo contacto entre o osso e o implante na porção do implante outrora colonizada por bactérias devido ao avanço da peri-

implantite. Do ponto de vista estético, funcional e de sobrevivência a longo prazo, uma completa reosseointegração é pretendida, mas é muito difícil de ser conseguida. Para se fazer a avaliação do contacto osso-implante é necessária uma examinação histológica, que requer estudos pré-clínicos. (Smeets *et al.* 2014 e Lindhe *et al.* 2015)

Persson *et al.*, (2001) no estudo acima mencionado, em que compararam a diferença da reosseointegração entre um implante com a superfície maquinada e um implante SLA, verificaram que o preenchimento ósseo era de 72% nos implantes com superfície maquinada e de 76% nos implantes do tipo SLA, pelo que não exibia grande diferença. No entanto quando analisaram a percentagem de contacto osso-implante, verificaram que os implantes do tipo maquinados tinham uma reosseointegração que rondava os 22% enquanto que os do tipo SLA rondava os 84%.

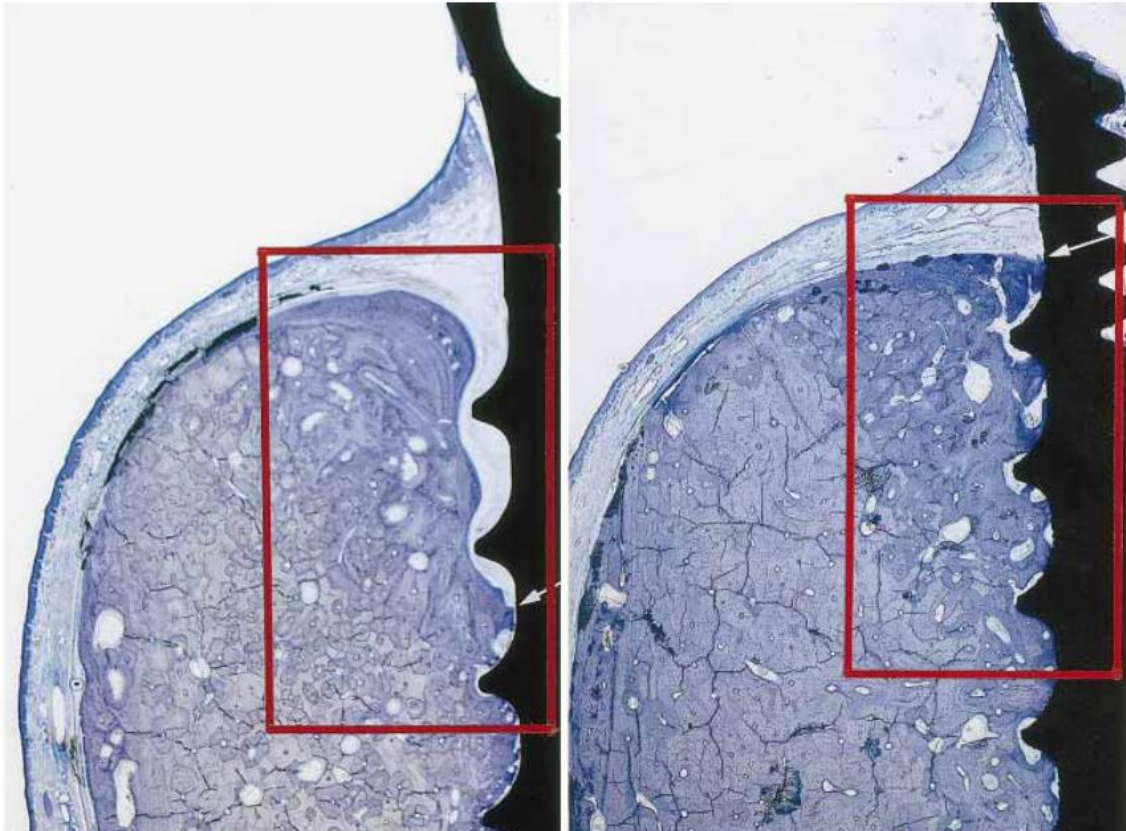


Figura 7- Imagem histológica do estudo de Persson et al., (2001). À esquerda apresenta-se o contacto osso-implante no implante do tipo maquinado e à direita no implante do tipo SLA. Reproduzido com permissão de John Wiley and Sons (Anexo 4).

Renvert, Polyzois e Maguire (2009) verificaram na sua revisão que a reosseointegração é possível de se obter numa superfície de implante previamente

contaminada, apesar da quantidade de reosseointegração variar de estudo para estudo. Verificaram também que a superfície do implante influencia a quantidade de reosseointegração e que a completa resolução do defeito ósseo peri-implantar não foi atingida em nenhum dos estudos. Alhag *et al.*, (2008) em estudos animais, também obtiveram resultado de que a obtenção de reosseointegração em superfícies previamente contaminadas é possível.

O estudo pré-clínico levado a cabo por Schwarz *et al.*, (2011b) foi feito com o objectivo de avaliar radiologicamente e histologicamente o nível ósseo, assim como a reosseointegração, nomeadamente o contacto osso-implante, após o tratamento cirúrgico ressectivo e/ou regenerativo de peri-implantite induzida por ligaduras em cães. Foram colocados 48 implantes, distribuídos pelas mandíbulas de 6 cães beagle, 10 semanas após a extracção dos dentes, e deixou-se cicatrizar durante 6 semanas. Passado o tempo de cicatrização, foi induzida a peri-implantite através da colocação de ligaduras em torno dos implantes. No final do tempo de indução da patologia, os defeitos foram tratados através do acesso com abertura de retalho, limpeza do tecido de granulação com curetas de plástico e desinfecção com soro fisiológico embebido em algodão. Posteriormente foi utilizado um osso natural mineral derivado de bovino para preencher os defeitos intra-ósseos e um bloco de enxerto equino ou a realização de implantoplastia para o componente supra-ósseo. Em metade dos implantes foi complementado aos enxertos uma proteína morfogenética óssea humana recombinante (rhBMP-2) e noutra metade foi colocado soro fisiológico, seguido da colocação de uma membrana de colagénio e foi deixado cicatrizar submerso durante 12 semanas. Após esse tempo, os resultados obtidos evidenciaram um menor nível ósseo histológico e radiográfico no grupo da implantoplastia complementada com rhBMP-2, tendo significância estatística quando comparados com o grupo do enxerto bovino com soro. O contacto osso-implante foi equivalente em todos os grupos e dentro de cada grupo existe uma correlação próxima entre o nível ósseo histológico e radiológico.

6) Fase de tratamento de suporte

Pacientes com uma fase de tratamento de suporte bem estipulada apresentam menor risco de perda do implante do que os pacientes que não têm uma fase de tratamento de suporte estipulada. A qualquer momento, após o tratamento cirúrgico, pode haver uma recidiva de patologia peri-implantar, pelo que são necessárias consultas de controlo regulares ao médico dentista, que deve sempre reforçar a higiene oral do

paciente. As intervenções a realizar durante a fase do tratamento de suporte serão determinadas pela examinação do implante, dos tecidos peri-implantares circundantes e pelos factores de risco do indivíduo, com especial atenção a pacientes que apresentem ou tenham história prévia de periodontite, fumadores e/ou a pratica de uma má higiene oral. (Armitage e Xenoudi, 2016)

III) CONCLUSÃO

Apesar de no 6º European Workshop on Periodontology se ter indicado que não haveria qualquer evidência de que o tratamento regenerativo teria algum benefício adicional no resultado final do tratamento, muitos autores publicaram os seus resultados com vários graus de sucesso. (Lindhe e Meyle, 2008)

Khoshkam *et al.*, (2013) na sua revisão sistemática, também referiram que não existe evidência científica de que o tratamento regenerativo tenha benefícios adicionais no tratamento. Mombelli e Décaillot (2011) também concluíram com base nos resultados da sua revisão sistemática que não existe evidência firme e recomendações específicas da utilização do tratamento cirúrgico, no entanto a utilização de substitutos ósseos pode ser vantajosa no aspecto de estabilização do defeito ósseo.

Na revisão sistemática de Chan *et al.*, (2014) com o objectivo de verificar qual a eficácia dos diferentes tratamentos cirúrgicos no tratamento da peri-implantite, foi concluído que o tratamento que consistia na aplicação de materiais de enxerto e membrana de colagénio resultava numa maior redução de profundidade de sondagem e preenchimento ósseo, contudo não existiam estudos comparativos de alta qualidade para confirmar esta afirmação.

Na meta-análise de Ramanauskaite, Daugela e Juodzbaly, (2016) com o objectivo de verificar a eficácia do tratamento não-cirúrgico e cirúrgico na peri-implantite, ela verificou que o tratamento mais eficaz foi o tratamento cirúrgico regenerativo. Nos 13 estudos incluídos para a análise do tratamento regenerativo, 11 estudos com o total de 256 pacientes demonstraram uma redução significativa da profundidade de sondagem e 9 estudos com o total de 187 pacientes demonstraram uma redução significativa da hemorragia pós-sondagem, e em ambos os casos com heterogeneidade significativa entre os estudos; no entanto em 3 estudos com o total de 49 pacientes demonstraram uma redução significativa do osso marginal com heterogeneidade significativa entre os estudos, podendo assim ser esperado uma redução do osso marginal após o tratamento.

Um resumo e os dados relevantes dos estudos seleccionados para esta revisão encontram-se nas tabelas 1 a 4. O tratamento regenerativo demonstra-se bastante promissor em todos os estudos analisados, uma vez que houve evidência de melhoria dos parâmetros clínicos e ganho ósseo, à excepção do estudo de Albouy *et al.*, (2011)

que reportou perda óssea nos implantes do tipo TiUnite. Neste caso específico, apesar de haver descontaminação do implante e de ser feito o acesso cirúrgico ao local, este resultado poderá ser devido a não haver colocação de nenhum material de enxerto nem nenhuma membrana, diminuindo assim o potencial de regeneração.

Apesar do tratamento regenerativo da peri-implantite ser considerado o mais promissor e mais eficaz, (Ramanauskaite, Daugela e Juodzbaly, 2016) é muito difícil uma cura total da patologia. No estudo de Jepsen *et al.*, (2016) em 63 pacientes, apenas 17 obtiveram uma resolução completa da patologia, neste caso regida pelos parâmetros de profundidade de sondagem inferior ou igual a 4mm, sem hemorragia pós-sondagem em 6 zonas do implante e estagnação da perda óssea. Rocuzzo *et al.* (2016) revela um sucesso no tratamento para 37 implantes, dos 71 examinados, cujos padrões de sucesso eram a ausência de supuração e hemorragia pós-sondagem e sondagens com valores inferiores ou iguais a 5mm.

A utilização de membranas é reportada como vantajosa por alguns autores, uma vez que têm como objectivo criar um espaço isolado à volta do osso. Deste modo vai evitar a colonização desse espaço por células do tecido conjuntivo fibroso, que pode dar azo a um fracasso do tratamento regenerativo. Concomitantemente vai proteger e dar estabilidade ao coágulo sanguíneo, promovendo o crescimento de células essenciais para o crescimento ósseo, em particular dos osteoblastos. As membranas reabsorvíveis são maioritariamente utilizadas, uma vez que as membranas não reabsorvíveis possuem um elevado grau de exposição da membrana no decorrer do tratamento, para além de ser necessário a realização de uma segunda intervenção cirúrgica para a remoção da mesma (Schwarz *et al.*, 2009, Li *et al.*, 2014 e Lang e Lindhe, 2015). No entanto o estudo de Roos-Jansåker *et al.*, (2014) refere contrariedade em relação à utilização de membranas, concluindo que a sua utilização não apresenta melhorias em relação ao preenchimento ósseo dos defeitos causados pela peri-implantite.

As topografias das superfícies dos implantes também revelaram serem importantes para o tratamento regenerativo. Nos estudos analisados onde diferia o tipo de superfície, (Persson *et al.*, 2001, Albouy *et al.*, 2011 e Rocuzzo *et al.*, 2011) foi possível observar uma diferença substancial entre os implantes com diferentes superfícies. Enquanto que implantes com uma superfície mais lisa apresentavam pior reosseointegração, preenchimento ósseo, profundidade de sondagem e hemorragia pós-sondagem, os implantes com superfície rugosa apresentavam melhores resultados. Uma

vez que a adesão das bactérias ao implante também é influenciada pelo tipo de superfície, é recomendado a utilização de diferentes abordagens terapêuticas consoante a topografia dos implantes.

Temos de ter em conta que é bastante difícil haver uma regeneração completa do defeito residual, podendo também haver zonas onde haja implicações estéticas. Foi sugerido por Schwarz *et al.*, (2010) que a eficácia do tratamento regenerativo era influenciada pelos defeitos ósseos residuais da doença peri-implantar. Enquanto que a profundidade de sondagem se mantém comparável, quer haja valores de defeitos residuais ou não, a recessão gengival e a hemorragia pós-sondagem apresentam piores valores nos locais onde existem defeitos residuais. Os implantes que apresentem valores de defeitos residuais superiores a 1 mm apresentam um maior risco de desenvolver doença peri-implantar e a presença de defeitos residuais pode estar associada com um aumento da recessão gengival, podendo comprometer a estética. (Schwarz, Sahm e Becker, 2012)

Por contrário, o estudo de Rocuzzo *et al.* (2016) conclui que a regeneração é equivalente em todos os tipos de defeito classe I e é apoiado por uma revisão da literatura de Renvert e Polynois (2015), que referem um número de estudos experimentais onde a regeneração é limitada mesmo em defeitos com a forma de cratera (Classe Ie). No entanto esta contrariedade ao estudo de Schwarz *et al.*, (2010) acima mencionado, que refere uma regeneração mais promissora nos defeitos com a forma de cratera, poderá dever-se ao difícil diagnóstico radiográfico precoce e desbridamento com o acesso dificultado dos defeitos de classe Ie, independentemente do facto da forma anatómica favorável para a regeneração óssea.

Em conclusão, os resultados do tratamento regenerativo, através da colocação de enxertos ou substitutos ósseos e membranas, apresentam melhorias nos parâmetros clínicos e radiográficos. No entanto a reosseointegração completa e a cura completa da patologia é difícil de alcançar, portanto não se consegue afirmar com bastante certeza que o tratamento regenerativo da peri-implantite é eficaz, pelo que só deverá ser feito em casos que apresentem vantagem e maior potencial de regeneração. Os diferentes meios de desinfecção revelaram-se equivalentes, não havendo nenhum método que apresente melhores resultados em comparação com outro. Após o tratamento realizado, também cabe ao paciente o sucesso ao longo prazo uma vez que é necessária uma

higiene meticulosa, para que não ocorra recidiva da patologia, e visitas regulares ao médico dentista para se fazer o controlo.

Tabela 1- Resumo e informações relevantes dos estudos clínicos selecionados:

Autor (referência)	Follow-up	n	Descontaminação	Intervenção (Cirurgia de abertura de retalho)	Tipo de implante	Profundidade de sondagem (mm)		Hemorragia pós-sondagem (%)	
						Início	Final	Início	Final
Aghazadeh, Persson e Renvert, (2012)	12 meses	22	Peróxido de hidrogénio (3%)	Osso autógeno		6.0 ± 1.3	3.8 ± 0.2	87.5 ± 20.1	48.4 ± 5.4
		23				Osso xenógeno	6.2 ± 1.4	3.3 ± 0.2	79.4 ± 28.9
Schwarz <i>et al.</i> , (2011a)	6 meses	15	Laser Er:YAG	Osso xenógeno + membrana reabsorvível		5.1 ± 1.6	3.4 ± 0.6	93.3 ± 18.7	45.5 ± 33.0
		15				Curetas e algodão com soro	5.5 ± 1.8	3.1 ± 0.6	100 ± 0.0
Rocuzzo <i>et al.</i> , (2016)	12 meses	71	EDTA 24%, clorohexidina (1%) e soro	Osso xenógeno com 10% de colagénio + enxerto de tecido conjuntivo		7.17 ± 1.61	4.24 ± 1.36	71.5 ± 34.4	18.3 ± 28.6
Jepsen <i>et al.</i> , (2016)	12 meses	33	Escovas de titânio e peróxido de hidrogénio (3%)	PTG		6.3 ± 1.3	3.5 ± 1.5	89.4 ± 20.7	33.3 ± 31.7
		30				-	6.3 ± 1.6	3.5 ± 1.1	40.4 ± 37.1
Schwarz <i>et al.</i> , (2009)	48 meses	9	Cureta de plástico e soro	Hidroxiapatite nanocristalina		6.9 ± 0.6	5.8 ± 0.7	80	48
		11				Osso xenógeno + membrana reabsorvível	7.1 ± 0.7	4.6 ± 0.9	79
Roos-Jansäker <i>et al.</i> , (2014)	60 meses	23	Peróxido de hidrogénio (3%) e soro	Osso xenógeno + membrana reabsorvível		5.6 ± 1.9	3.0 ± 2.4	74.9	32.6
		22				Osso xenógeno	6.0 ± 2.2	3.3 ± 2.0	94.3
Rocuzzo <i>et al.</i> , (2011)	12 meses	12	EDTA (24%), clorohexidina (1%) e soro	Osso xenógeno	SLA	6.8 ± 1.2	3.4 ± 1.0	75 ± 30.2	14.6 ± 16.7
		14				TPS	7.2 ± 1.5	5.1 ± 2.0	91.1 ± 12.4

Tabela 2- Resumo e informações relevantes dos estudos clínicos selecionados (continuação):

Autor (referência)	Follow-up	n	Descontaminação	Intervenção (Cirurgia de abertura de retalho)	Tipo de implante	Profundidade de sondagem (mm)		Hemorragia pós-sondagem (%)		
						Início	Final	Início	Final	
Schwarz <i>et al.</i> , (2010)	12 meses	9	Algodão com soro	NBM e membrana reabsorvível em defeitos classe Ib		6.7 ± 0.7	5.1 ± 0.6	81.5 ± 17.6	42.6 ± 14.7	
		9				NBM e membrana reabsorvível em defeitos Classe Ic	7.1 ± 0.6	5.5 ± 0.5	83.3 ± 14.4	57.4 ± 8.7
		9				NBM e membrana reabsorvível em defeitos Classe Ie	7.0 ± 0.5	4.3 ± 0.5	85.2 ± 13.0	24.1 ± 8.8
Romanos e Nentwig (2008)	27 (±17.83) meses	10	Laser de CO ₂	Osso autógeno e membrana de colagénio		6.00 ± 2.03	2.48 ± 0.63			
		9		Osso xenógeno e membrana de colagénio						

Sem informação/Não relevante;
Er:YAG- Erbium-doped yttrium aluminium garnet;
EDTA- Ethylenediamine tetraacetic acid;
PTG- Porous titanium granules;
SLA- Sandblasted Large grit Acid-etched;
TPS- Titanium plasma spray;
CO₂- Dióxido de Carbono.

Tabela 3- Resumo e informações relevantes dos estudos pré-clínicos seleccionados:

Autor (referência)	Follow-up tratamento	n	Descontaminação	Intervenção (Cirurgia de abertura de retalho)	Tipo de implante	Profundidade do defeito ósseo radiográfico (mm) Remoção ligaduras	Profundidade do defeito ósseo histológico (mm)	Preenchimento ósseo	Reosso-Integração (%)					
Persson <i>et al.</i> , (2001)	6 meses	12	Algodão + soro	-	Torneado	5.9 ± 0.7	5.1 ± 0.5	71.5 ± 3.9%	21.8 ± 16.7					
		12								SLA	6.3 ± 0.6	4.9 ± 0.7	76.5 ± 10.1%	83.7 ± 8.6
Schou <i>et al.</i> , (2003)	6 meses	14	Jacto de ar e ácido cítrico	Osso autógeno com membrana não-reabsorvível	TPS			90%	46					
		14	Jacto de ar							89%	39			
		15	Algodão com soro e ácido cítrico							85%	42			
		14	Algodão com soro e clorohexidina							92%	40			
Albouy <i>et al.</i> , (2011)	9 meses	24	Algodão com soro	-	Torneado			2.22 ± 1.49 mm						
		24								TiOblast	1.59 ± 1.51 mm			
		24								SLA	0.89 ± 1.50 mm			
		21								TiUnite	- 1.58 ± 2.61mm			
Schwarz <i>et al.</i> , (2011b)	4 meses	9	Curetas de plástico e algodão com soro	NBM, EB e membrana reabsorvível		4.7 ± 2.5	5.1 ± 1.8	13.4 ± 11.9 %	13.1 ± 12.3					
		11								Implantoplastia, NBM e membrana reabsorvível	3.4 ± 1.8	3.9 ± 1.7	17.4 ± 15.8 %	13.7 ± 11.4
		9								NBM, EB, rhBMP-2 e membrana reabsorvível	3.3 ± 3.5	4.2 ± 2.5	25.8 ± 21.2 %	21.1 ± 20.0
		10								Implantoplastia, NBM, rhBMP-2 e membrana reabsorvível	2.9 ± 3.2	3.2 ± 2.3	31.8 ± 28.1 %	26.8 ± 28.1

Tabela 4- Resumo e informações relevantes dos estudos pré-clínicos selecionados (continuação):

Autor (referência)	Follow-up tratamento	n	Descontaminação	Intervenção (Cirurgia de abertura de retalho)	Tipo de implante	Profundidade do defeito ósseo radiográfico (mm) Remoção ligaduras	Profundidade do defeito ósseo histológico (mm)	Preenchimento ósseo	Reosseointegração (%)
Htet <i>et al.</i> , (2016)	4 meses	26	Laser Er:YAG	Membrana reabsorvível	TiUnite	4.57 ± 10.7	4.30 ± 1.06	0.27 ± 0.62 mm	13.76 ± 17.23
			Terapia fotodinâmica			4.81 ± 0.37	3.79 ± 0.55	1.02 ± 0.67 mm	2.7 ± 5.85
			Broca de titânio			5.15 ± 0.85	4.39 ± 1.37	0.76 ± 1.02 mm	8.09 ± 12.15
			Broca de titânio e ácido cítrico			5.35 ± 0.72	3.85 ± 0.65	1.50 ± 1.20 mm	22.81 ± 14.45
Carral <i>et al.</i> , (2016)	3 meses	16	Escovas de titânio, hipoclorito de sódio e cloro-hexidina	-		0.31 ± 0.44	0.31 ± 0.44	0.21 ± 0.24 mm	
			Escovas de titânio e cloro-hexidina			0.27 ± 0.20	0.27 ± 0.20	0.21 ± 0.18 mm	
			Ultrassons e cloro-hexidina			0.40 ± 0.44	0.40 ± 0.44	0.17 ± 0.17 mm	
			-			0.98 ± 0.42	0.98 ± 0.42	0.08 ± 0.1	

- Sem informação/Não relevante;
SLA- Sandblasted Large grit Acid-etched;
TPS- Titanium plasma spray;
TiOblast- Superfície jactada com TiO₂;
TiUnite- Superfície com camada de óxido de titânio espessa e com um teor elevado de fósforo;
NBM- Natural bone mineral (xenoenxerto);
EB- Equine bone (xenoenxerto);
rhBMP-2- Recombinant human bone morphogenetic protein-2;
Er:YAG- Erbium-doped yttrium aluminium garnet.

IV) BIBLIOGRAFIA

Alhag, M. *et al.*, (2008) Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial bio-film: an experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*, 19(2), pp. 182–187.

Anitua, E., (2015). Reversibilidade do Tratamento Implantológico. Uma Alternativa de Tratamento para a Peri-implantite. *O Jornal Dentistry*, 21(2), pp. 22–28.

Aghazadeh, A., Persson, G. e Renvert, S., (2012). A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects with autogenous bone or a xenograft: Results after 12 months. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(7), pp. 666–673.

Albouy, P. *et al.*, (2011). Implant surface characteristics influence the outcome of treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *Journal of clinical periodontology*, 38(1), pp. 58–64.

Armitage, G. e Xenoudi, P., (2016). Post-treatment supportive care for the natural dentition and dental implants. *Periodontology 2000*, 71(1), pp. 164–184.

Becker, W. *et al.*, (1990). Bone formation at dehiscenced dental implant sites treated with implant augmentation material: A pilot study in dogs. *In: Lang, N., Lindhe, J. (Ed.). Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd., pp. 1091–1114.

Becker, J. *et al.*, (2009). Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of dehiscence-type defects at titanium implants: A prospective, randomized-controlled double-blinded clinical multicenter study. *Clinical Oral Implants Research*, 20(7), pp. 742–749.

Berglundh, T. e Lindhe, J., (1996). Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *Journal of clinical periodontology*, 23(10), pp. 971–973.

Berglundh, T. *et al.*, (1991). The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clinical oral implants research*, 2(2), pp. 81–90.

Bhatavadekar, N., (2012). Peri-implant soft tissue management: Where are we? *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(4), pp. 623–627.

Branemark, P., Zarb, G. e Albrektsson, T., (1985). Tissue-integrated prostheses, Chicago. In: Newman, M., Takei, H. e Klokkevold, P. (Ed.). *Carranza's Clinical Periodontology*. St. Louis, Elsevier. pp. 693–705.

Carral, C. *et al.*, (2016). Mechanical and chemical implant decontamination in surgical peri-implantitis treatment: preclinical “in vivo” study. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(8), pp. 694–701.

Chan, H., *et al.*, (2014). Surgical management of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Journal of Periodontology*, 85(8), pp. 1027–1041

Cortellini, P. e Tonetti, M., (2015). Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontology 2000*, 68(1), pp. 282–307.

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(2), pp. 173–181.

Dahlin, C. *et al.*, (1989). Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: An experimental study in rabbits. In: Lang, N., Lindhe, J. (Ed.). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd., pp. 1091–1114.

de Waal, Y. *et al.*, (2013). Implant decontamination during surgical peri-implantitis treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(2), pp. 186–195.

de Waal, Y. *et al.*, (2014). Implant decontamination with 2% chlorhexidine during surgical peri-implantitis treatment: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Oral Implants Research*, 26(9), pp. 1015–1023.

de Waal, Y. *et al.*, (2015). Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clinical Oral Implants Research*, 29(3), 1–9.

Eriksson, R. e Albrektsson, T., (1983). Temperature threshold levels for heat induced bone tissue injury: a vital microscopic study in the rabbit. *In: Newman, M., Takei, H. e Klokkevold, P. (Ed.). Carranza's Clinical Periodontology*. St. Louis, Elsevier. pp. 645–648.

Fürst, M. *et al.*, (2007). Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*, 18(4), pp. 501–508.

Garrett, S *et al.*, (1988). Treatment of intraosseous periodontal defects with a combined adjunctive therapy of citric acid conditioning, bone grafting, and placement of collagenous membranes. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(6), 383–389.

Htet, M. *et al.*, (2016). Decontamination of Anodized Implant Surface with Different Modalities for Peri-Implantitis Treatment: Lasers and Mechanical Debridement with Citric Acid. *Journal of periodontology*, 87(8), pp. 953–961.

Javed, F. *et al.*, (2013). Clinical efficacy of antibiotics in the treatment of peri-implantitis. *International Dental Journal*, 63(4), pp. 169–176.

Jepsen, K. *et al.*, (2016). Reconstruction of Peri-implant Osseous Defects: A Multicenter Randomized Trial. *Journal of Dental Research*, 95(1), pp. 58-66.

Judgar, R. *et al.*, (2014). Biological width around one- and two-piece implants retrieved from human jaws. [Em linha.] Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4094864>> [Consultado em 27/05/2016].

Khoshkam, V. *et al.*, (2013). Reconstructive procedures for treating peri-implantitis: a systematic review. *Journal of dental research*, 92(12 Suppl), pp.131S–138S.

Khoury, F. e Buchmann, R., (2001). Surgical Therapy of Peri-Implant Disease: A 3-Year Follow-Up Study of Cases Treated With 3 Different Techniques of Bone Regeneration. *Journal of Periodontology*, 72(11), pp. 1498–1508.

Kolbe, M. *et al.*, (2014). Photodynamic Therapy During Supportive Periodontal Care: Clinical, Microbiological, Immunoinflammatory, and Patient-centered Performance in a Split-mouth RCT. *Journal of periodontology*, 85(8), pp. 277–286.

Kotsakis, G. *et al.*, (2014). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Various Laser Wavelengths in the Treatment of Peri-Implantitis. *Journal of periodontology*, 85(9), pp.1203–1213.

Lang, N. e Berglundh, T., (2011). Periimplant diseases: Where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(Suppl. 11), pp. 178–181.

Lang, N., Lindhe, J. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd.

Leonhardt, A., Olsson, J. e Dahlén, G., (1995). Bacterial colonization on titanium, hydroxyapatite, and amalgam surfaces in vivo. *In*: Lang, N., Lindhe, J. (Ed.). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd., pp. 222–237.

Li, X. *et al.*, (2014). Guided bone regeneration using chitosan-collagen membranes in dog dehiscence-type defect model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(2), pp. 304.e1–304.e14.

Liljenberg, B. *et al.*, (1997). Composition of plaque-associated lesions in the gingiva and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. *Journal of clinical periodontology*, 24(2), pp. 119–23.

Lindhe, J. *et al.*, (1992). Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical Oral Implants Research*, 3(1), 9–16.

Lindhe, J. e Meyle, J., (2008). Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(Suppl 8), pp. 282–285.

Louropoulou, A., Slot, D. e van der Weijden, F., (2014). The effects of mechanical instruments on contaminated titanium dental implant surfaces: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 25(10), pp. 1149–1160.

Louropoulou, A., Slot, D. e van der Weijden, F., (2012). Titanium surface alterations following the use of different mechanical instruments: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 23(6), pp. 643–658.

Machtei, E., (2014). Treatment Alternatives to Negotiate Peri-Implantitis. [Em linha.] Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590969>> [Consultado em 10/07/2016].

Mahato, N., Wu, X. e Wang, L., (2016). Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010–2015. [Em linha.] Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4735040>> [Consultado em 26/05/2016].

Mailoa, J. *et al.*, (2014). Clinical outcomes of using lasers for peri-implantitis surface detoxification: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 85(9), pp. 1194–1202.

Mombelli, A. e Décaillet, F., (2011). The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(SUPPL. 11), pp. 203–213.

Newman, M., Takei, H. & Klokkevold, P. (2015). *Carranza's Clinical Periodontology*. St. Louis, Elsevier.

Papathanasiou, E. *et al.*, (2016). Prevalence, Etiology and Treatment of Peri-implant Mucositis and Peri-implantitis: A Survey of us Periodontists. *Journal of Periodontology*, 87(5), pp. 493–501.

Persson, L. *et al.*, (2001). Re-osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clinical oral implants research*, 12(6), pp. 595–603.

Ramanauskaite, A., Daugela, P. e Juodzbaly, G., (2016). Treatment of peri-implantitis: Meta-analysis of findings in a systematic literature review and novel protocol proposal. *Quintessence International*, 47(5), pp. 379–393.

Rams, T., Degener, J. e Van Winkelhoff, A., (2014). Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota. *Clinical Oral Implants Research*, 25(1), pp. 82–90.

Renvert, S., Polyzois, I. e Maguire, R., (2009). Re-osseointegration on previously contaminated surfaces: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20(Suppl 4), pp. 216–227.

Renvert, S., Polyzois, I. e Claffey, N., (2012). Surgical therapy for the control of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 23(Suppl6), pp. 84–94.

Renvert, S. e Polyzois, I., (2015). Risk indicators for peri-implant mucositis: A systematic literature review. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(16), pp. 172–186.

Renvert, S. e Polyzois, J., (2015). Clinical approaches to treat peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 68(1), pp. 369–404.

Renvert, S. e Quirynen, M., (2015). Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clinical Oral Implants Research*, 26(Suppl 11), pp. 15–44.

Roccuzzo, M. *et al.*, (2011). Surgical therapy of peri-implantitis lesions by means of a bovine-derived xenograft: comparative results of a prospective study on two different implant surfaces. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(8), pp. 738–745.

Roccuzzo, M. *et al.*, (2016). Surgical therapy of single peri-implantitis intrabony defects, by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(3), pp. 311–318.

Romanos, G. *et al.*, (2014). Peri-implant diseases: A review of treatment interventions. *Dental Clinics of North America*, 59(1), pp. 157–178.

Romanos, G. e Nentwig, G., (2008). Regenerative therapy of deep peri-implant infrabony defects after CO2 laser implant surface decontamination. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 28(3), pp. 245–255.

Romeo, E. *et al.*, (2005). Therapy of peri-implantitis with resective surgery. *Clinical Oral Implants Research*, 16(1), pp. 9–18.

Romeo, E. *et al.*, (2007). Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: Radiographic outcome. *Clinical Oral Implants Research*, 18(2), pp. 179–187.

Roos-Jansåker, A. *et al.*, (2006). 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.*, (2014). Surgical treatment of periimplantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: A 5-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(11), pp. 1108–1114.

Schou, S. *et al.*, (2003). Implant surface preparation in the surgical treatment of experimental peri-implantitis with autogenous bone graft and ePTFE membrane in cynomolgus monkeys. *Clinical oral implants research*, 14(4), pp. 412–422.

Schwarz, F. *et al.*, (2006). Healing of intrabony peri- implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite or a bovine-derived xenograft in combination with a collagen membrane. A case series, *Journal of Clinical Periodontology*, 33(7), pp. 491–499.

Schwarz, F. e Sculean, A., (2007). Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 18(2), pp. 161–170.

Schwarz, F. *et al.*, (2009). Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: A four-year clinical follow-up report. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(9), pp. 807–814.

Schwarz, F. *et al.*, (2010). Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(5), pp. 449–455.

Schwarz, F. *et al.*, (2011a). 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. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(3), pp. 276–284.

Schwarz, F. *et al.*, (2011b). Surgical therapy of advanced ligature-induced peri-implantitis defects: Cone-beam computed tomographic and histological analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(10), pp. 939–949.

Schwarz, F., Sahm, N. e Becker, J., (2012). Impact of the outcome of guided bone regeneration in dehiscence-type defects on the long-term stability of peri-implant health: Clinical observations at 4 years. *Clinical Oral Implants Research*, 23(2), pp. 191–196.

Serino, G. e Turri, A., (2011). Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: Results from a 2-year prospective clinical study in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 22(11), pp. 1214–1220.

Silva, E. *et al.*, (2014). Revisiting peri-implant soft tissue – histopathological study of the peri-implant soft tissue. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 7(2), pp. 611-618.

Smeets, R. *et al.*, (2014). Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis – a review. [Em linha.] Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164121>> [Consultado em 25/07/2016].

Tastepe, C. *et al.*, (2013). Cleaning and modification of intraorally contaminated titanium discs with calcium phosphate powder abrasive treatment. *Clinical Oral Implants Research*, 24(11), pp. 1238–1246.

Tonetti, M., Prato, G. e Cortellini, P. (1996). Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(6), 548–556.

Unursaikhan, O. *et al.*, (2012). Comparative evaluation of roughness of titanium surfaces treated by different hygiene instruments. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 42(3), pp. 88–94.

Von Recum, A. *et al.* (1996). Surface roughness, porosity and textures as modifiers of cellular adhesion. In: Newman, M., Takei, H. e Klokkevold, P. (Ed.). *Carranza's Clinical Periodontology*. St. Louis, Elsevier. pp. 684–692.

V) ANEXOS

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Nov 05, 2016

This Agreement between João Nascimento ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3980981390914
License date	Nov 02, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Periodontology 2000
Licensed Content Title	Clinical approaches to treat peri-implant mucositis and peri-implantitis
Licensed Content Author	Stefan Renvert, Ioannis N. Polyzois
Licensed Content Date	Apr 13, 2015
Licensed Content Pages	36
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	3
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 1 Figure 2 Figure 9
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Tratamento Regenerativo para a Peri-implantite - Uma Opção?
Expected completion date	Nov 2016
Expected size (number of pages)	50
Requestor Location	João Nascimento Praça da República nº8,2º Celorico da Beira, 6360-306 Portugal Attn: João Nascimento
Publisher Tax ID	EU826007151
Billing Type	Invoice
Billing Address	João Nascimento Praça da República nº8,2º Celorico da Beira, Portugal 6360-306 Attn: João Nascimento
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work

(collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE

MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.

- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.

- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library

<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 05, 2016

This Agreement between João Nascimento ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	3982661345999
License date	Nov 05, 2016
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Dental Clinics of North America
Licensed Content Title	Peri-implant Diseases A Review of Treatment Interventions
Licensed Content Author	Georgios E. Romanos,Fawad Javed,Rafael Arcesio Delgado-Ruiz, José Luis Calvo-Guirado
Licensed Content Date	January 2015
Licensed Content Volume Number	59
Licensed Content Issue Number	1
Licensed Content Pages	22
Start Page	157
End Page	178
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Order reference number	
Original figure numbers	Figure 7
Title of your thesis/dissertation	Tratamento Regenerativo para a Peri-implantite - Uma Opção?
Expected completion date	Nov 2016
Estimated size (number of pages)	50
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Requestor Location	João Nascimento Praça da República nº8,2º Celorico da Beira, 6360-306 Portugal Attn: João Nascimento
Total	0.00 EUR

[Terms and Conditions](#)**INTRODUCTION**

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com)

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- after the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>.

Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.8

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Nov 05, 2016

This Agreement between João Nascimento ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3982670192101
License date	Nov 05, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Clinical Oral Implants Research
Licensed Content Title	Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs
Licensed Content Author	Frank Schwarz,Monika Hertzen,Martin Sager,Katrin Bieling,Anton Sculean,Jürgen Becker
Licensed Content Date	Dec 20, 2006
Licensed Content Pages	10
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 1 Figure 2
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Tratamento Regenerativo para a Peri-implantite - Uma Opção?
Expected completion date	Nov 2016
Expected size (number of pages)	50
Requestor Location	João Nascimento Praça da República nº8,2º Celorico da Beira, 6360-306 Portugal Attn: João Nascimento
Publisher Tax ID	EU826007151
Billing Type	Invoice
Billing Address	João Nascimento Praça da República nº8,2º Celorico da Beira, Portugal 6360-306 Attn: João Nascimento
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto

- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement

may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.

- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library

<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customer care@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Nov 05, 2016

This Agreement between João Nascimento ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3980990855052
License date	Nov 02, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Clinical Oral Implants Research
Licensed Content Title	Re-osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces
Licensed Content Author	Leif G. Persson, Tord Berglundh, Jan Lindhe, Lars Sennerby
Licensed Content Date	Jul 7, 2008
Licensed Content Pages	9
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 6b Figure 7b
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Tratamento Regenerativo para a Peri-implantite - Uma Opção?
Expected completion date	Nov 2016
Expected size (number of pages)	50
Requestor Location	João Nascimento Praça da República nº8,2º Celorico da Beira, 6360-306 Portugal Attn: João Nascimento
Publisher Tax ID	EU826007151
Billing Type	Invoice
Billing Address	João Nascimento Praça da República nº8,2º Celorico da Beira, Portugal 6360-306 Attn: João Nascimento
Total	0.00 EUR

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with

which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS

OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.

- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives,

and authorized assigns.

- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library

<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

