

Flavio Pires Molina

O microbioma oral associado às infecções periimplantares

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde

Porto 2016

Flavio Pires Molina

O microbioma oral associado às infecções periimplantares

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

Agradecimentos,

De forma especial aos meus pais e filho, pela conquista desse título.

Professoras, Cristina Pina e Ana Teles pela paciência e atenção.

Professora Sandra Gavinha, pela confiança.

E a Deus por me permitir a vida.

RESUMO

Os tratamentos odontológicos com implantes dentários, têm sido bem documentados nos últimos 40 anos e com grandes sucessos. O implante dentário instalado no local de dentes perdidos deve envolver sempre um correto planejamento pelo médico dentista. Nesta área é muito importante o conhecimento do microbioma que envolve o implante dentário, desde seu planejamento até a reabilitação final. O tempo exato com que o microbioma se forma, assim como, os microrganismos presentes são fundamentais para a correta execução e êxito do implante. Contudo a contaminação interna dos implantes reabilitados, os componentes extracelulares de microrganismos, como as endotoxinas, têm uma enorme influência no sucesso dos implantes. Além disso, o conhecimento das superfícies dos implantes e a relação com a presença microbiana também muito importante. O presente estudo realizou uma revisão bibliográfica sobre o microbioma oral e sua relação com a infecção periimplantar, discutindo diversos estudos, tanto clássicos como atuais. Embora se possa concluir que o microbioma periimplantar é caracterizado pelo microbioma anterior à instalação dos implantes dentários, podemos referir a necessidade de mais estudos de modo a elucidar melhor o planejamento e a longevidade dos tratamentos com implantes dentários.

PALAVRAS CHAVES: implante dentário, microbioma periimplantar, microrganismos.

ABSTRACT

Dental treatment with dental implants, have been well documented over the past 40 years and with great success. The dental implant installed in place of missing teeth should always involve proper planning by the dentist. This area is very important to know the microbiome surrounding the dental implant, from its planning to the final rehabilitation. The exact time that the microbiome is formed, as well as the microorganisms are essential for the proper implementation and success of the implant. However internal contamination of the rehabilitated implants, the extracellular components of microorganisms, such as endotoxins, have a huge influence on the success of the implants. In addition, knowledge of the surfaces of the implants and the related microbial presence also very important. This study conducted a literature review on the oral microbiome and its relationship with the peri-implant infection, discussing various studies, both classical and current. Although one can conclude that the peri-implant microbiome is characterized by previous microbiome the installation of dental implants, we can mention the need for more studies to better elucidate the planning and longevity of treatment with dental implants.

KEYWORDS: dental implant, periimplantar microbiome, microorganisms.

Índice

I – Introdução.....	1
Objetivos.....	2
II – Desenvolvimento	
1 – Materiais e métodos.....	3
2 – Microbioma oral.....	3
2.1 – A diversidade microbiana associada aos implantes dentários.....	6
2.2 – Superfície dos implantes e o seu microbioma.....	11
2.3 – Instalação do microbioma periimplantar.....	14
2.4 – Doença periimplantar e doença periodontal.....	20
2.5 – Microrganismos oportunistas em implantes dentários.....	23
3 – Contaminação interna dos implantes dentários.....	25
4 – Endotoxinas e os implantes dentários.....	28
III – Conclusão.....	33
IV – Bibliografia.....	35

Índice de figuras

Figura 1.....	15
Figura 2.....	16
Figura 3.....	17
Figura 4.....	21
Figura 5.....	21

I. INTRODUÇÃO

Os implantes dentários tem sido largamente utilizados por mais de 40 anos. São estruturas artificiais, feitas de titânio, que são instalados no lugar de dentes perdidos. Os implantes, são ancorados no osso, através do conceito de osseointegração (Branemark Pi, 1983).

A forma como os tecidos se formam ao redor dos implantes, quando comparados a dentes, é diferente, entretanto semelhanças ocorrem, como a colonização microbiana na forma de biofilme dentário (Listgarten, 1997).

A colonização bacteriana nos implantes dentários, ainda não é concordante, gerando ainda grande discussão entre os pesquisadores da área (Rimondini, 2001; Shibli et al., 2003; Quirynen et al., 2005)

Os implantes podem ser acometidos por dois tipos de doença, a mucosite periimplantar e a periimplantite, sendo semelhantes à gengivite e periodontite, respectivamente, nos dentes.

A mucosite é caracterizada por inflamação restrita à mucosa periimplantar no implante em função, com ausência de perda óssea. A periimplantite é definida como uma lesão inflamatória profunda, caracterizada por sangramento, bolsa periimplantar e progressiva perda de suporte ósseo ao redor dos implantes (Charalampakis G and Belibasakis GN2,

2015; Heitz-Mayfield, 2010). A periimplantite, assim como a periodontite, é uma infecção endógena, polimicrobiana e oportunista, ocorrendo não pela ação de um único microrganismo, mas pela ação conjunta da microbiota local (Charalampakis G and Belibasakis GN2, 2015).

Objetivos

O presente estudo pretende realizar uma atual pesquisa bibliográfica sobre a formação do microbioma que ocorre ao redor de implantes e sua caracterização, assim como analisar as infecções periimplantares e as perdas de implantes.

O tema é de muita importância no cenário atual das reabilitações, pois é realizado muito comumente nos consultórios odontológicos e bem aceito pelos pacientes. Portanto, o clínico, em geral, deve possuir conhecimento para realizar procedimento seguro e adequado para a longevidade dos tratamentos com implantes dentários.

O presente estudo foi realizado com trabalho clássicos, pertinentes ao assunto, mas, contendo trabalhos atualizados nesta área científica.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Materiais e métodos.

O presente trabalho, foi realizado a partir de artigos pesquisados em duas bases de dados, *PubMed* e *B-On*. As palavras chaves utilizadas foram: “*dental implants AND microbiology*”, “*loss dental implants AND microbiology*”, “*microbiology AND micolekage*”.

2. Microbioma oral.

A cavidade oral é um sistema dinâmico e continuamente colonizada por microrganismos aos quais são coletivamente definidos como microbioma oral. Este conceito atual compreende que estes microrganismos estejam envolvidos com o hospedeiro e seu crescimento, sendo dependentes de vários nutrientes, assim como sua capacidade de se perpetuarem frente às defesas do sistema imune (Belibasakis GN, *et alii.*, 2014).

O corpo humano contém um microbioma diferente em cada indivíduo, que é essencial para manter a saúde, mas, que também é capaz de provocar doença. O microbioma oral é particularmente importante para a saúde, pois pode causar tanto doenças orais como doenças sistêmicas. Na cavidade oral, o microbioma se encontra inserido nas diversas partes do sistema bucal, através do biofilme, formando um ecossistema que mantém a

saúde, quando em equilíbrio. Contudo, mudanças ecológicas no microbioma permite que agentes patogênicos se manifestem e causem doenças (Zarco MF, *et alii.*, 2012).

O crescimento bacteriano ocorre em dentes, mucosa, mas também ocorre em superfícies artificiais, como próteses e implantes. Portanto, o biofilme oral atua como uma comunidade, tornando as bactérias mais virulentas e organizadas como estruturas e menos suscetíveis aos elementos do sistema imune, como neutrófilos e anticorpos (Schaudinn C, *et alii.* (2009).

A atual noção de como o biofilme oral causa doença, como cárie, doença periodontal ou periimplantite, é bem resumida pela hipótese ecológica da placa. De acordo com essa hipótese, a inter-relação entre microrganismos e o hospedeiro é que vai definir o estado de saúde ou de doença (Marsh PD. 2003).

Também, as mudanças no ambiente da microflora, como mudanças de pH, inflamações ou infecções, podem levar a alterações na composição do biofilme. Nessas circunstâncias, espécies microbianas podem exibir maiores capacidades de virulência, permitindo que microrganismos oportunistas causem doenças (Marsh PD. 2003).

A forma como os tecidos se formam ao redor dos implantes, quando comparados a dentes, são diferentes, entretanto semelhanças ocorrem, como a colonização microbiana na forma de biofilme dentário (Listgarten, 1997). Apesar dessa semelhança, há diferenças fundamentais, entre os tecidos periodontal e periimplantar. A primeira delas, é que nos tecidos periimplantares, há ausência de fibras de Sharpey paralelamente aos implantes (Belibasakis GN, *et alii.*, 2014).

Ao contrário, as fibras colágenas do tecido conjuntivo submucoso, estão dispostas paralelamente às superfícies dos implantes, resultando numa fenda mais profunda do que no sulco gengival, possibilitando a penetração mais fácil de microrganismos.

A falta do ligamento periodontal, acarreta certas desvantagens ao implante quando comparados aos dentes. Isso incluiu a redução física de barreiras facilitando a entrada de microrganismos nos tecidos submucosos. Consequentemente, essa conformação, dos tecidos periimplantares, torna-os mais suscetíveis a infecções endógenas, quando comparados aos tecidos periodontais. Também a falta do ligamento periodontal, denota outra desvantagem, que é a falta de suprimento sanguíneo adequado. Isso provoca diminuição da presença de nutrientes e células do sistema imune, que são necessárias nas fases iniciais de uma infecção. Outro fator que não é tão bem considerado é que a ausência dos ligamentos periodontais, reduz a resposta dos implantes frente às forças de mastigação (Heitz-Mayfield LJ, Lang NP., 2010).

Diante desse quadro, de formação dos tecidos periimplantares, e as reabilitações com implantes dentários terem se tornado rotina no consultório odontológico, falhas ocorrem. As falhas podem acontecer, com infecções microbianas, cargas oclusais, contaminação durante a cirurgia ou falhas na cicatrização (Belibasakis GN, *et alii.*, 2014). Falhas tardias normalmente acontecem devido às infecções crônicas dos tecidos periimplantares. É por isso, de grande importância o estudo do microbioma oral que compõe os implantes dentários assim como sua instalação.

2.1 A diversidade microbiana associada aos implantes dentários.

O microbioma subgingival associado com implantes dentários têm-se mostrado semelhante ao microbioma dentário (Nascimento *et alii.*, 2011). Em diversos sistemas de implantes, o microbioma revelou muitas semelhanças e poucas diferenças quando comparadas aos dentes (Newman, Flemming, 1988).

No entanto, estudos microbiológicos têm sugerido a transmissão de microrganismos subgingivais, de sítios dentários aos sítios periimplantares (Renvert, S. & Persson, G. R., 2009). Por isso é importante o estudo de amostras de biofilme em locais saudáveis e locais não saudáveis e também ter conhecimento de como ocorre a colonização.

A colonização inicial, ocorre pela adesão de microrganismos pioneiros, incluindo, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus gordonii*, *Actinomyces naeslundii*. Essa colonização inicial, facilita a aderência de colonizadores secundários onde a formação do biofilme se processa pela interação e multiplicação desses microrganismos presentes (Neilands J, et alii, 2015).

Com a formação do biofilme, as interações microbianas, sinérgicas e antagônicas ocorrem enriquecendo o biofilme no local e nos componentes protéticos, tornando clara a relação do biofilme com a resposta do hospedeiro (Neilands J, et alii, 2015).

O biofilme de sítios periimplantares saudáveis, tem sido caracterizado por baixa proporção de espécies anaeróbias e anaeróbias facultativas, com alta proporção de cocos de Gram positivo. Entretanto em sítios de periimplantites, o biofilme tem sido relatado com grandes quantidades de bactérias de Gram negativo, como também cocos de Gram positivo, como *Parvimonas* sp. e *Peptostreptococcus* sp. (Koyanagi T, *et alii.*, 2013).

Em pacientes parcialmente desdentados, os tipos morfológicos encontrados, não apresentaram diferenças significantes entre dentes e implantes. A porcentagem de cocos, bacilos móveis, espiroquetas e outras bactérias foi de 65.8, 2.3, 2.1 e 29.8% para implantes e 55.6, 4.9, 3.6 e 34.9% para dentes, respectivamente. Entretanto, quando a composição do biofilme de implantes em pacientes totalmente desdentados foi comparada com aquela de dentes ou implantes em pacientes parcialmente desdentados, diferenças significantes apareceram. Pacientes totalmente desdentados apresentaram mais cocos (71,3%) e menor quantidade de bacilos móveis (0,4%) e espiroquetas (0.0%) ao redor de implantes (Quirynen, Listgarten, 1990).

De maneira diferente, em 1994, Kohavi *et alii.*, descreveram o microbioma semelhante em dentes saudáveis em pacientes parcial e totalmente desdentados, predominantemente composta por cocos de Gram-positivo com baixas contagens de espiroquetas e bacilos móveis.

Shibli *et alii.*, em 2003, obtiveram conclusões semelhantes ao estudo de Heydenrijk *et alii.*, 2002, onde os autores detectaram a presença de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* / *P. nigrescens*, *Campylobacter* spp., *Capnocytophaga* spp., *Fusobacterium* spp., *Streptococcus* beta-hemolíticos e *Candida* spp. *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*, foram encontradas em grandes quantidades nas lesões periimplantares, no

entanto esses dois patógenos podem ser considerados microrganismos predominantes, assim como, responsáveis pela infecção destrutiva nas periimplantites (Botero *et alii.*, 2005).

Em estudos recentes, foi demonstrado a presença de *A. actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium* spp., *P. gingivalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *T. forsythia*, em implantes diagnosticados com periimplantites (Van de Velde *et alii.*, 2009). A simbiose entre *Bacteroides* spp e *P. aeruginosa*, parece favorecer a persistência de *P. aeruginosa* nas regiões inflamadas ao redor de implantes (Van de Velde *et alii.*, 2009).

Em 2011, Quirynen & Van Assche, detectaram quantidades elevadas de bactérias relacionadas às periodontites e periimplantites, em pacientes totalmente desdentados, concordando com outros trabalhos semelhantes (Quirynen *et alii.*, 2005; Devides, Franco, 2006; Sachdeo *et alii.*, 2008).

Diferenças significativas não foram observadas na flora subgingival ao redor de dentes comparada a implantes dentários (Quirynen *et alii.*, 2005). Outros estudos também observaram a frequência de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Actinomyces viscosus* no biofilme supragengival, obtendo como resultado 92% vs 57% em dentes comparado a 90% vs 73% em implantes, respectivamente, sugerindo que o microbioma subgingival em dentes e implantes fosse semelhante (Kohavi *et alii.*, 1994). Em 2006, Quirynen *et alii.*, observaram pequenas diferenças na microflora de dentes e implantes com a utilização de técnicas de biologia molecular, como o PCR em relação aos tipos bacterianos encontrados.

Bactérias periodontais como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, foram encontradas com a mesma prevalência, em dentes e implantes. *Porphyromonas gingivalis*, foi a bactérias mais prevalente em dentes e implantes (Salvi et alii., 2008). Também alta prevalência de *Fusobacterium* spp. em sítios de implantes foi observada após a instalação dos mesmos, concordando com os relatos de van Winkelhoff et alii., 1997. Contudo, a presença de bactérias periodontopatogênicas, foi mais observada ao redor de dentes a implantes (Hessam et alii., 2008).

Em 2008, Shibli et alii., avaliaram a microflora supra e subgingival, em implantes saudáveis e com doença periimplantar. A microflora supragingival, foi semelhante em ambos os grupos. *Veilonella parvula* e *Fusobacterium periodonticum*, foram as espécies dominantes. Além disso, quatro espécies bacterianas foram encontradas em altos níveis de significância no grupo de implantes com periimplantites: 3 patógenos periodontais do complexo vermelho (*P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola*) e *P. nigrescens* ($P < 0,05$).

Na região subgingival, os perfis dos complexos que abrigam a maioria das espécies benéficas (roxa, amarelo e verde) foram semelhantes entre implantes saudáveis e com periimplantites. Entretanto a maioria dos patógenos dos complexos, vermelho e laranja (Haffajee, Socransky, 1994; Socransky et alii., 1998), foram encontrados com altos níveis, no grupo de implantes com periimplantites. *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *Fusobacterium nucleatum nucleatum*, *Fusobacterium nucleatum ss vicentii* e *P. intermedia*, foram significativamente encontradas em maiores níveis no biofilme subgingival de implantes com periimplantites ($p < 0,05$). Três espécies bacterianas (*Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus intermedius* e *Streptococcus mitis*) e um patógeno periodontal facultativo (*F. periodonticum*), foram encontrados em altos níveis no biofilme supragingival comparada com amostras subgingivais em implantes saudáveis ($p < 0,05$) (Shibli et alii., 2008).

Os níveis de 3 microrganismos, *V. parvula*, *Streptococcus gordonii* e *S. intermedius*, assim como *F. periodonticum*, foi significativamente maior no biofilme supragengival comparado ao biofilme subgengival de implantes com periimplantites. Houve uma tendência para maior contagem média de alguns patógenos como: *F. nucleatum nucleatum*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. denticola*, *Selenomonas noxia* ($p > 0,05$) e *T. forsythia* ($p < 0,05$) no biofilme subgengival de implantes com periimplantites (Shibli et al., 2008).

Como conclusão desses vários estudos, parece haver diferenças entre o perfil microbiano de implantes saudáveis e implantes com doença periimplantar, tanto no biofilme supra quanto subgengival. A principal diferença foram os altos níveis de alguns patógenos periodontais e baixas proporções dos complexos microbianos (compatíveis com o hospedeiro) no grupo de implantes com periimplantites. A presença marcante de espécies do complexo vermelho, no biofilme supragengival de implantes com periimplantite, sugere um ambiente propício a ser reservatório para espécies patogênicas, podendo contribuir para a reinfecção de sítios subgengivais tratados (Shibli et alii., 2008).

Nos implantes com periimplantites é possível detectar grandes quantidades de bactérias anaeróbias de Gram-negativo, incluindo Fusobactérias, espiroquetas, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* e *Porphyromonas gingivalis*. Também *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* foi isolada desse tipo de lesão. Podemos concluir que a microflora das lesões de periimplantites assemelha-se com a periodontite refratária do adulto (Slots, et alii., 1991).

Num recente estudo, foi demonstrado que patógenos periodontais são comuns em ambos os sítios, periodontal e periimplantar, independente de saúde ou doença. Também ficou evidenciado que houve diferenças no envolvimento de alguns patógenos

em condições de doença. A prevalência e nível de *P. gingivalis* e *F. nucleatum* foram significativamente associados com periodontites, mas não associados com periimplantites. *A. actinomycetemcomitans* foi associado em ambos os casos, periodontite e periimplantite (Zhuang LF, et alii., 2014).

As diferenças de observações destes estudos, podem ser explicadas pelo fato de diferentes metodologias serem aplicadas à identificação microbianas, já que cerca de metade do biofilme oral é constituído por microflora não-cultivável (Morra et alii., 2015)

A microbiologia clássica baseia-se no crescimento de microrganismos, em condições laboratoriais, o que não representa as condições naturais da cavidade bucal (Quirynen & van Assche, 2011).

Além do mais, a cavidade oral não é uma área isolada, mas parte de ambos, sistema respiratório e do trato gastro-intestinal. Podendo com isso serem encontradas muitas outras espécies de microrganismos em pesquisas futuras (Quirynen & van Assche, 2011).

2.2 Superfície dos implantes e o seu microbioma.

As superfícies artificiais que compõe os implantes e as estruturas de reabilitação, são manufaturadas, sendo potencialmente capazes de permitirem a formação do biofilme

dentário (Belibasakis GN, *et alii.*, 2014). Portanto, torna-se necessário conhecer as superfícies dos diferentes tipos de implantes, para a escolha mais coerente e que evite o menor acúmulo de biofilme possível nas reabilitações com implantes dentários.

Em relação à superfície dos implantes, como desenho, não há um consenso entre a comunidade científica, sobre a composição microbiana é afetada pelas diferentes geometrias de superfície das diversas marcas de implantes. Alguns estudos relatam resultados relevantes, mas que se encontram em constante modificação devido às novas tecnologias de fabricação dos implantes dentários. Diversas alterações no desenho dos implantes têm sido realizadas nos últimos anos, na tentativa de diminuir o espaços entre o implante e o componente protético, para se diminuir a proliferação bacteriana, porém ainda com limitado sucesso (Romanos GE, *et alii.*, 2016). Há ainda que se considerar a evolução dos implantes quanto sua superfície, para se determinar melhor a escolha e a saúde dos pacientes. Também deve ser claro que as técnicas de observação e identificação do meio bucal e suas estruturas e respostas frente aos implantes devem ser considerados de acordo com novos estudos.

Implantes mais rugosos podem favorecer a formação do biofilme, e conseqüentemente periimplantites (Subramani K, *et alii.*, 2009). Em outro estudo realizado recentemente, ficou demonstrado pelos autores, que pode haver maior perda óssea por periimplantite, devido a presença de patógenos periodontais, nos implantes de conexão interna, quando comparadas a implantes com conexões tipo cone morse (Romanos GE, *et alii.*, 2016).

Além das diferentes superfícies dos implantes, que sofrem a colonização microbiana, os implantes também estão sujeitos aos exudatos locais, pH, toxinas e componentes de liberação microbiana. Para isso, alguns autores estudam a corrosão do titânio e suas conseqüências.

As consequências biológicas da corrosão do titânio e seu acúmulo nos tecidos, são significantes, podendo haver alterações no tecido periimplantar e inflamação crônica que pode levar a perda do implante (Baldwin L, Hunt JA., 2006). Porém, os dados ainda são incompletos para se compreender os mecanismos da corrosão relacionada a perda dos implantes.

A fisiologia do ambiente em que o implante se encontra, varia, como o local da instalação e a maneira da instalação do mesmo, sendo formado por um sistema complexo com componentes orgânicos e inorgânicos. Tais componentes como, íons, aminoácidos, proteínas e ácidos graxos, assim como células vivas (Addison O, *et alii.*, 2012).

A composição desse ambiente, pode ser alterado, de acordo com a saúde do paciente, consequentemente, podendo levar a perda dos implantes (Hallam P, *et alii.*, 2004). Os fluídos são soluções tamponadas, normalmente com pH próximo a 7.17. Portanto, fica demonstrado que a presença de inflamação e ou condições associadas com a corrosão, podem tornar o ambiente ácido (Virtanen S, *et alii.*, 2008).

Mensurações feitas em ligas de titânio de implantes ortopédicos, durante revisões cirúrgicas, demonstraram que o local dos implantes encontravam-se ácidos, com pH perto de 2,5. Para os implantes dentários, isso pode ser associado com a presença de biofilme, assim como presença de bactérias acidogênicas, capazes de reduzir o pH local abaixo de 4,5 (Souza JC, *et alii.*, 2013).

Quanto a corrosão dos implantes dentários e sua relação com as perdas dos mesmos, os relatos ainda são inconsistentes, necessitando de mais estudos para sua definição. A corrosão do titânio, tem sido detectado em quantidades significantes nos tecidos e fluidos adjacentes aos implantes (Fe Yu, *et alii*, 2015).

2.3 Instalação do microbioma periimplantar.

O avanço das técnicas de reabilitação dentária levou aos tratamentos com implantes dentários, que se tornaram rotina no consultório odontológico (Quirynen *et alii.*, 2006; Mombelli, Décaillet, 2011). O uso da osseointegração tem-se mostrado um excelente método na substituição de dentes perdidos, sendo relatada há muito tempo na literatura e bem documentada em diferentes centros de pesquisa (Adell *et alii.*, 1990; Botero *et alii.*, 2005; Bischof *et alii.*, 2006; Quirynen *et alii.*, 2006; Heuer *et alii.*, 2011). Assim sendo é de grande relevância científica o estudo do microbioma periimplantar e sua relação ao hospedeiro para a longevidade nos tratamentos com implantes dentários.

Os implantes dentários (Figura 1) osseointegrados são estruturas metálicas, feitas predominantemente de titânio, sendo cirurgicamente instalados no osso alveolar, nos locais onde houve perda de um ou mais elementos dentários. São utilizados devido suas características físicas, incluindo biocompatibilidade, estabilidade e resistência a corrosão.

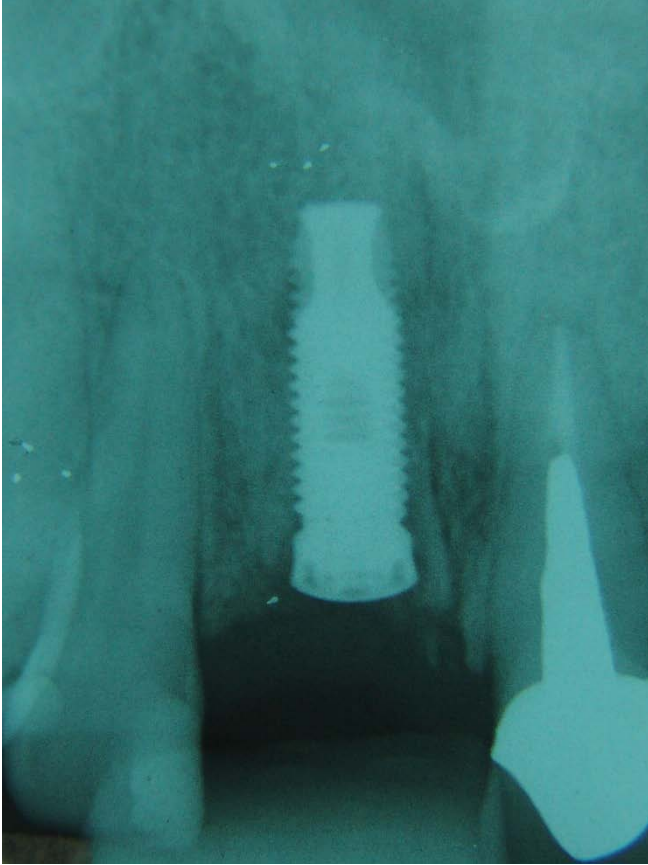


Figura 1, implante recém instalado (adaptado de Flavio P. Molina, 2008).

Após a instalação dos implantes dentários, de acordo com as circunstâncias e planejamento dos casos, uma restauração protética é então instalada, com auxílio de componentes protéticos, que são ligados aos implantes e suportarão a prótese a seguir, compondo a função e a estética necessárias (Belibasakis GN, *et alii.*, 2014).

Os componentes protéticos (Figura 2), na sua maioria, são feitos de metal, contudo e por demandas estéticas, têm sido introduzido materiais como o óxido de zircônia nos componentes protéticos, nas reabilitações dentárias (Zhao B, *et alii.*, 2014), embora ainda não haja relatos na literatura sobre as diferenças de colonização microbiana nas superfícies de cerâmica comparadas às superfícies metálicas, existem trabalhos *in vitro*,

que destacam que a colonização microbiana em superfícies de óxido de zircônia como sendo menor comparadas a superfícies de titânio (Avila ED, et alii, 2016).



Figura 2, exemplos de pilares protéticos (Adaptado de Flavio Pires Molina, 2009).

Com o uso cada vez mais frequente das reabilitações com implantes dentários, torna-se necessário o estudo da formação, composição e ação do biofilme dentário nas superfícies dos implantes.

A formação do biofilme dentário nas superfícies dos implantes, pode levar ao desenvolvimento de infecções locais capazes de gerar a perda dos implantes (Belibasakis GN, *et alii.*, 2014). Deste modo é de grande importância o estudo da formação do biofilme dentário nos implantes e entender quando essa formação ocorre.

Nesta área são diversos os estudos realizados, que demonstram a formação do biofilme nos implantes dentários sendo de grande relevância no cenário atual das reabilitações com implantes dentários.

Em 1993, Koka *et alii.*, num estudo realizado em pacientes parcialmente desdentados, sugeriram que a formação do biofilme dentário marginal nos implantes ocorreu 14 dias após a segunda etapa cirúrgica (Figura 3). Já a colonização subgingival ocorreu num período de 28 dias após a segunda etapa cirúrgica.



Figura 3, segunda etapa cirúrgica, região do 11, cicatrizador instalado (Adaptado de Flavio P. Molina, 2008).

Em 1996, Persson *et alii.*, verificaram que a contaminação do implante ocorria durante a primeira e segunda etapa cirúrgica (instalação dos componentes protéticos). Já noutro estudo realizado em 1997, por van Winkelhoff, Winkel, concluíram haver flora microbioma estável após o período de 6 meses da instalação do implante, com presença de *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia*.

Bactérias associadas com as periodontites como: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* foram detectadas com a mesma prevalência em 30 minutos ou após um ano da instalação dos implantes (Salvi *et alii.*, 2008). Sendo *Porphyromonas gingivalis* o microrganismo mais prevalente em dentes e implantes. Também alta prevalência de *Fusobacterium* spp em sítios de implantes foi observada após a instalação dos mesmos, concordando com os relatos de van Winkelhoff *et alii.*, 1997.

Estudos realizados em meados dos anos 2000 têm indicado que em poucas semanas da instalação dos implantes dentários é possível verificar a presença de microrganismos de amostras obtidas do sulco periimplantar ou dos implantes (Quirynen *et alii.*, 2005; De Boever, De Boever, 2006; Quirynen *et alii.*, 2006).

O período que o microbioma periimplantar se estabelece é amplamente discutido e ainda não há um consenso sobre seu início. De acordo com Gerber *et alii.*, em 2006, o microbioma da cavidade oral anterior à colocação do implante pode determinar a composição do microbioma na área do periimplante. Pacientes com histórico de doença periodontal, podem ter impacto significativo no microbioma periimplantar (Gerber *et alii.*, 2006). Este fato pode ser o resultado da transmissão de patógenos de dentes remanescentes a implantes (Keller *et alii.*, 1998).

Diversos autores, sugerem que a formação do microbioma periimplantar ocorre pela transmissão do microbioma remanescente de dentes a implantes (Heydenrijk *et alii.*, 2002; De Boever & De Boever 2006; Quirynen *et alii.*, 2006). Também a flora comensal da língua, em adição aos dentes, pode ser fonte para a colonização dos implantes (Leonhardt *et alii.*, 2003).

Entretanto, pacientes com histórico de periodontite agressiva, que foram reabilitados com implantes dentários, não tiveram alteração e nem inflamações posteriores à osseointegração (Flynn, Slots, 1993). De maneira diferente, Botero *et alii*, em 2005, verificaram que pacientes parcialmente desdentados com envolvimento periodontal, que foram reabilitados com implantes dentários, apresentaram ao redor dos implantes, bolsa e perda óssea, com altos níveis de periodontopatógenos (anaeróbios facultativos após 6 meses de exposição dos implantes ao ambiente bucal) no microbioma subgingival, indicando que dentes podem servir como reservatório microbiano, sugerindo que pacientes com histórico de doença periodontal teriam risco aumentado para doença periimplantar.

Mais atualmente, verificou-se a presença de bactérias de amostras obtidas do fluido de dentes e implantes, aproximadamente 30 minutos após o procedimento cirúrgico de instalação do implante (Furst *et alii.*, 2007).

Assim, dentes e implantes podem servir como nichos para iniciar formação do biofilme dentário e indução de gengivite e mucosite, podendo progredir para periodontite e periimplantite respectivamente (Quirynen *et alii.*, 2006). No entanto sobre o momento exato da formação do biofilme nos implantes, ainda não há consenso na comunidade científica, sendo necessários mais estudos sobre o tema.

2.4 Doença periimplantar e doença periodontal

Estudos recentes, têm mostrado que o microbioma ao redor de implantes que falharam, é semelhante ao microbioma de dentes com periodontite, tanto em composição como com altas proporções de microrganismos. Por esses motivos os autores que estudam a doença periimplantar, fazem associação com a doença periodontal. As periimplantites têm se tornado frequentes nos dias de hoje (Renvert, S. & Persson, G. R., 2009; Romanos GE, *et alii.*, 2016)

A incidência de periimplantite tem aumentado continuamente nos últimos anos, sendo totalmente relacionada com as perdas de implantes. Muitos fatores desempenham papel fundamental nas complicações e falhas dos implantes, como o desenho do implante e dos componentes protéticos (Romanos GE, *et alii.*, 2016), assim como a colonização bacteriana nos implantes.

A colonização bacteriana ao redor de implantes dentários, pode levar a algumas doenças locais, sendo as mais comuns, a mucosite e a periimplantite. A mucosite (Figura 4) é caracterizada por inflamação restrita à mucosa periimplantar no implante, com ausência de perda óssea. A periimplantite (Figura 5) é definida como uma lesão inflamatória profunda, caracterizada por sangramento, bolsa periimplantar e progressiva perda de suporte ósseo ao redor dos implantes. Essas duas formas de infecções assemelham-se respectivamente a gengivite e periodontite nos dentes (Charalampakis G and Belibasakis GN2, 2015; Heitz-Mayfield, 2010).



Figura 4, locais de mucosite (Adaptado Flavio P. Molina, 2007)

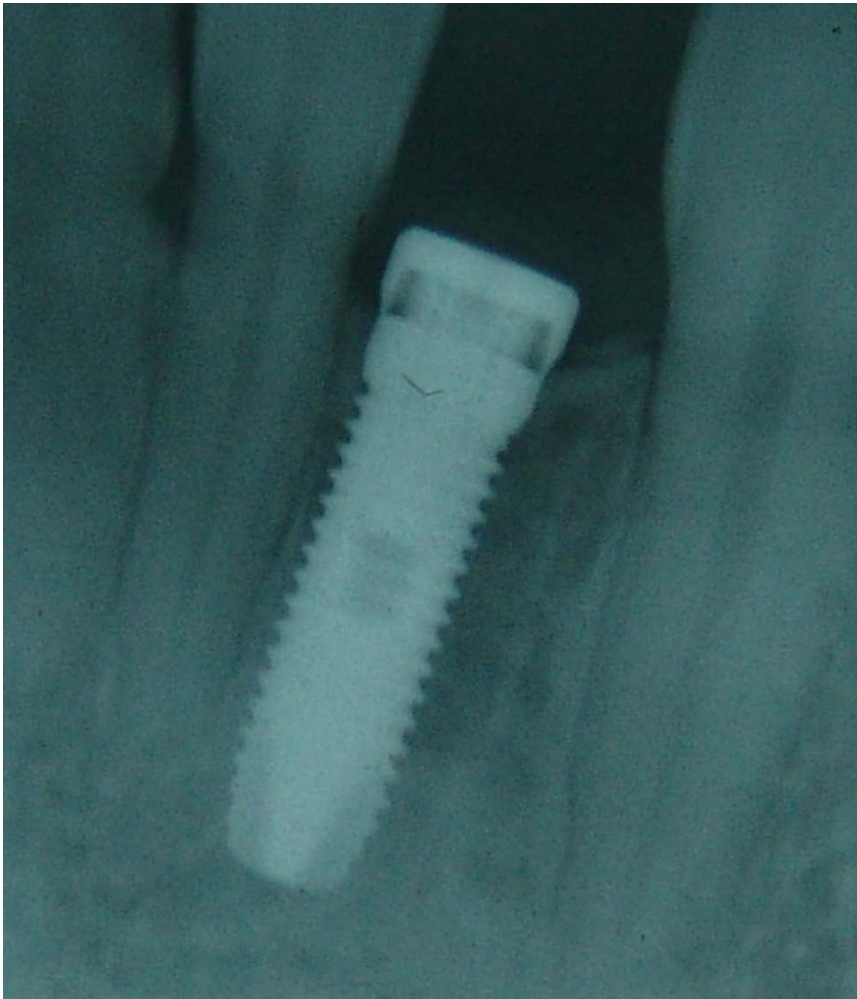


Figura 5, raio x periapical de implante acometido com perimplantite (Adaptado Flavio P. Molina, 2008)

A periimplantite, assim como a periodontite, é uma infecção endógena, polimicrobiana e oportunista, ocorrendo não pela ação de um único microrganismo, mas pela ação conjunta do microbioma local (Charalampakis G and Belibasakis GN2, 2015), decorrendo do desequilíbrio entre as bactérias e a resposta do hospedeiro, podendo levar a inflamação local ou a perda óssea, acarretando algumas vezes a perda do próprio implante (Lisa JA, Mayfield H, Lang NP, 2010).

Diversos estudos indicam que falhas nos implantes dentários após a osseointegração, mostram a presença de altos níveis de bactérias peidontopatogênicas (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) na lesões periimplantares (Koka S, *et alii.*,1993; Botero JE, *et alii.*,2005; Rosenberg ES, *et alii.*, 1991; Pye AD, *et alii.*, 2009).

A colonização bacteriana, por periodontopatógenos, tem sido considerada um fator de risco para as periimplantites. Outras pesquisas indicam que os dentes podem ser fonte de bactérias em pacientes parcialmente desdentados, que foram reabilitados com implantes dentários (Quirynen M, Listgarten MA.,1990; Furst MM, *et alii.*, 2007; Keller W, *et alii.*,1998)

Entretanto a presença de microrganismos relacionados às periodontites e periimplantites encontradas nos sulco gengival e periimplantar respectivamente, não significam falhas nos implantes e nem resultam em doença (De Boever & De Boever 2006).

No estudo de Renvert & Persson, em 2009, foi demonstrado que pacientes com histórico de periodontites podem ter risco aumentado para infecções periimplantares.

Em adição, em 2010, Lisa *et alii.*, relataram que pacientes suscetíveis à doença periodontal, possuem maior suscetibilidade à doença periimplantar a pacientes sem histórico de doença periodontal.

Para diminuir a possibilidade de perda dos implantes por bactérias peridoontopagênicas, diversos autores propõem a eliminação desses patógenos anterior a instalação dos implantes dentários (van Winkelhoff AJ, Winkel EG., 1997; Esposito M, *et alii.*, 2008; Romeo E, *et alii.*, 2004).

Em indivíduos com histórico de doença periodontal, torna-se interessante a descontaminação local previamente à colocação dos implantes, mas também, em pacientes sem o histórico de doença periodontal, faz-se necessário. Além do mais, os dados científicos encontrados atualmente, são limitados, em relação a colonização de periodontopatógenos em pacientes sem história de doença periodontal e pouco se sabe da eficácia na redução desses microrganismos, particularmente no que se refere a longo prazo (Teles RP, *et alii.*, 2008; Leo Meijndert, *et alii.*, 2010).

2.5 Microrganismos oportunistas em implantes dentários.

A presença de microrganismos oportunistas, também é referenciada por vários estudos, os quais referem a presença de bactérias, das famílias de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* e bactérias periodontopatogênicas em implantes com lesões inflamatórias (Botero *et alii.*, 2005). Recentemente foi demonstrada a presença de *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Candida*, *Pseudomonas* e espécies *Bacteroides*, na cavidade oral e na área da faringe (Ishikawa *et alii.*, 2008) Portanto, bactérias oportunistas e periodontopatógenos, podem ser transmitidas de bolsas residuais ao redor

de dentes para implantes em pacientes parcialmente desdentados (Leonhardt *et alli.*, 2003).

Leonhardt *et alli.*, em 2003, avaliaram a microflora e lesões periimplantares e demonstraram patógenos periodontais facultativos e presença de espécies oportunistas como *Staphylococcus* spp., *Enterococos* spp. e *Candida* spp. Também há evidências de bactérias oportunistas e altos níveis de periodontopatógenos ao redor de implantes comprometidos.

S. aureus foi encontrado em diluições de amostras de 10^5 em aproximadamente 20% dos sítios de implantes e 25% dos sítios de dentes (Salvi *et alli.*, 2008). A presença de *S. aureus* também foi demonstrada em dentes e implantes com profundidade de sondagem, sendo que *S. aureus* foi o patógeno mais comumente encontrado tanto em dentes como em implantes (Renvert *et alli.*, 2007; Persson GR *et alli.*, 2010).

Estas observações são consistentes entre vários autores, e de acordo com estudos de Salvi *et alli.*, em 2008, demonstram bem a afinidade de *S. aureus* à superfície do titânio.

O papel de *S. aureus* nas periimplantites, no entanto, ainda não foi clarificado, sugerindo a importância de novos estudos para saber sua participação nos processos infecciosos com implantes (Lisa *et alli.*, 2010).

3. Contaminação interna dos implantes dentários

A infiltração de microrganismos e de seus subprodutos nos implantes torna relevante o estudo das superfícies dos implantes com seus componentes protéticos. A penetração bacteriana e de fluídos bacterianos, pode ocorrer para a porção interna dos implantes dentários, podendo ser causa do processo inflamatório que ocorre nos tecidos periimplantares (Quirynen, Listgarten, 1990; Gross *et alii.*, 1999; Handal *et alii.*, 2004).

Uma das maiores mudanças para a utilização dos implantes de duas etapas, tem sido o uso implantes tipo cone morse, na tentativa de se evitar a contaminação interna dos implantes, através da diminuição dos espaços entre o implante e os componentes protéticos. Porém os microrganismos podem crescer e servir como reservas bacterianas nesses locais, podendo levar a áreas inflamadas e perda óssea ao redor dos implantes, através dos componentes protéticos (na junção pilar protético implante) (Persson LG, *et alii.*, 1996).

Portanto os implantes não estão protegidos contra a instalação bacteriana, tornando-se necessárias modificações na área de conexão do pilar protético e implante (Jansen *et alii.*, 1997).

Espaços existentes entre o parafuso de retenção e o pilar protético são a principal via de acesso bacteriana em coroas sobre implantes (Guindy *et alii.*, 1998). Por esses espaços é possível que fluídos com subprodutos bacterianos e nutrientes necessários para o crescimento bacteriano passem pela interface pilar protético / implante, contribuindo para o mau hálito e para o desenvolvimento de periimplantite (Gerber *et alii.*, 2006).

O desenho dos implantes dentários, na região de conexão do implante com pilares protéticos, pode ter grande influência na penetração bacteriana (Steinebrunner L, *et alii.*, 2005).

No estudo realizado por Quirynen M, van Steenberghe D. em 1993, foi demonstrado que houve penetração bacteriana na interface pilar protético implante, com implantes do tipo hexágono externo.

Num outro estudo realizado por Jansen VK, *et alii.*, 1997, os autores relataram a penetração bacteriana através da interface pilar protético implante, em 13 diferentes combinações de pilar protético implante. Entre as diversas combinações utilizadas pelos autores, a conexão interna e o uso de anéis de silicone, demonstraram ter o menor número de casos com infiltração bacteriana.

A presença de espaços menores que 4 μm entre coroas e implantes do sistema *Ha-Ti* não são barreiras efetivas contra a infiltração por *Staphylococcus aureus* (Besimo *et alii.*, 1999), concordância também apresentada pelos estudos de Orsini *et alii.*, em 2000, que relataram espaços de 1 a 5 μm entre o implante e o parafuso de retenção, podendo ser preenchidos por bactérias. Portanto bactérias podem ser encontradas na porção mais apical do cilindro do implante.

Pelos estudos realizados por Piattelli *et alii.*, em 2001, tanto em prótese retidas por parafusos como as retidas por cimento, poderão sofrer a penetração de bactérias e fluidos bacterianos para o interior dos implantes. Porém houve menor penetração nas próteses retidas por cimento, mostrando serem mais efetivas contra a penetração bacteriana e de fluídos bacterianos.

Alguns sistemas de implantes possuem selamento, com anel de silicone, podendo diminuir a infiltração bacteriana (Rimondini *et alii.*, 2001). Nesse estudo, os autores, avaliaram a contaminação das porções internas de pilares protéticos de implantes retidos por parafusos. Foram selecionados oito componentes com selamento, contendo anel de silicone, e nove componentes sem o anel de silicone. Foram colocados em sete pacientes com higiene oral padronizada. Dois meses após a reconstrução protética, os parafusos e as coroas foram removidos e a contaminação orgânica e inorgânica foi examinada em microscopia eletrônica de varredura e análise espectroscópica de energia dispersiva de raios-X. Foi encontrada uma contaminação amorfa e cristalina sugerindo cálcio e fosfato, visto em todas as superfícies. A contaminação microbiana foi mais observada no grupo sem selamento. Não houve diferenças na morfologia bacteriana observada entre o grupo de implantes selado e o grupo sem selamento. Cocos foram mais representativos enquanto bacilos foram raramente encontrados. Nas situações clínicas, a infiltração microbiana ocorreu na interface pilar protético / implante, embora esta contaminação tenha sido limitada em pacientes com alto padrão de higiene bucal. Assim os autores concluíram que a contaminação pode ser reduzida com uso de anel de silicone (Rimondini *et alii.*, 2001)

No estudo *in vitro*, de Steinebruner *et alii.*, 2005, os autores, avaliaram a infiltração bacteriana ao longo da interface pilar protético implante e descobriram diferenças estatísticas significantes entre 5 sistemas de implantes utilizados. Especificamente, implantes com conexões internas do tipo tri-canais, apresentaram um número maior de infiltração bacteriana em relação a implantes de conexão hexágono externo, hexágono interno e implantes com uso de anel de silicone e implantes com conexão interna por fricção, respectivamente.

Em outros estudos mais recentes *in vitro*, com ausência de cargas e dinâmicas de carga, ficou demonstrado que implantes com conexão cone morse, tiveram mínima infiltração. Esses estudos investigaram a contaminação com o uso de bactérias como,

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Porphyromonas gingivalis*, e de *E. coli* (Koutouzis T, *et alii.*, 2011; Tesmer M, *et alii.*, 2009).

A penetração de microrganismos nos componentes internos dos implantes e nos implantes, ocorre nos diferentes tipos de conexões existentes ainda hoje no mercado. Para isso se torna necessário o desenvolvimento de novas tecnologias para o aprimoramento e diminuição da contaminação interna dos implantes.

4. Endotoxinas e os implantes dentários.

Pequenas moléculas, como as endotoxinas, constituintes da parede celular de bactérias de Gram negativo, são uma das mais importantes moléculas no processo de perda óssea ao redor de implantes (Nair SP, *et alii.*; 1996). Num recente estudo, com dois sistemas de implantes com conexões internas, ficou demonstrado que os sistemas de implantes usados, não foram capazes de impedir a infiltração das endotoxinas (Duarte AR, *et alii.*, 2006).

As endotoxinas são lipopolissacarídeos (LPS) que constituem três partes distintas: um componente lipídico apolar (lipídio A), corpo oligossacarídico e outro heteropolissacarídico, que é representado pelo antígeno O de superfície (Petsch, Anspach, 2000). O lípideo A é o responsável pela atividade endotóxica do LPS e sua estrutura primária é bem conservada entre as diferentes espécies de bactérias de Gram-negativo (Yelsilsoy *et alii.*, 1995).

Bactérias de Gram-negativo liberam estas endotoxinas da parede celular durante a multiplicação ou morte bacteriana (Petsch, Anspach, 2000), causando diversos efeitos biológicos importantes que promovem uma reação inflamatória e reabsorção óssea periapical (Silva *et alii.*, 2004).

As bactérias e os seus produtos podem causar a inflamação e subsequente perda óssea. Essa inflamação e perda óssea podem estar associadas com periodontites, lesões endodônticas e perdas de implantes ortopédicos causadas por contaminação dos implantes com lipopolissacarídeos (LPS). Ainda não está claro como a reabsorção óssea induzida por endotoxinas ocorre e que tipos de células estão envolvidas no processo (Keller *et alii.*, 1998).

Vários autores consideram a endotoxina como um dos principais fatores etiológicos envolvidos na patogênese e na manutenção da inflamação periapical, incluindo a reabsorção óssea (Dwyer, Torabinejad, 1981; Yamasaki *et alii.*, 1992; Murakami *et alii.*, 2001; Tanomaru *et alii.*, 2003; Silva *et alii.*, 2004; Botero *et alii.*, 2005; Jacinto *et alii.*, 2006).

As endotoxinas causam importantes efeitos biológicos inflamatórios, como ativação do sistema complemento, quimiotaxia de polimorfonucleares, indução de febre, leucopenia, hipotensão e choque, coagulação intravascular, ativação policlonal de linfócitos B e produção de anticorpos não-específicos (Nair, 2004; Oliveira *et alii.*, 2007). Além disso, os LPS ativam os macrófagos, induzindo a síntese e a liberação de mediadores da resposta como fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucinas (IL-1 α e IL-1 β) (Nair, 2004; Rogers *et alii.*, 2007). Essas substâncias químicas são ativadoras de osteoclastos, participando, portanto, do processo de reabsorção óssea (Murakami *et alii.*, 2001).

Os LPS têm sido associados também com a indução indireta da osteoclastogênese (Nair *et alii.*, 1996), os quais se acumulam nas superfícies de dentes, penetram nos tecidos periodontais, recrutando e ativando células imunes (Page *et alii.*, 1997).

Os LPS representam um fator primário nas periimplantites, por sua habilidade de adesão aos implantes dentários (Giannelli *et alii.*, 2009; Romeiro *et alii.*, 2010). São um potente fator pro-inflamatório que causam destruição dos tecidos moles e duros, sendo descrita a sua capacidade de adesão às superfícies de implantes, além de estimularem a manutenção da inflamação, piorando o diagnóstico da osseointegração do implante (Roger *et alii.*, 2001). Além disto, também possuem a capacidade de estimular a formação de osteoclastos, sugerindo que esta pode induzir a reabsorção óssea indiretamente (Roberts *et alii.*, 2008).

São capazes de se aderirem firmemente à superfície de implantes dentários, podendo persistir e agir como estímulo a inflamação crônica (Nelson *et alii.*, 1997; Giannelli *et alii.*, 2011; Fe Yu, *et alii.*, 2015). Alguns autores demonstraram que os LPS proveniente de *E. coli* e *P. gingivalis*, têm a capacidade de se aderirem a ligas de ouro e ligas de titânio, apresentado semelhanças na aderência a esses metais (Nelson *et al.*, 1997; Skoglund *et alii.*, 2002).

Podem ser encontrados nas porções internas de implantes dentários em pilares protéticos do tipo cônico, demonstrando que os mesmos, não impediram sua penetração. A presença de LPS nas porções internas de implantes com pilares protéticos cônicos ocorreu num curto espaço de tempo (Harder *et alii.*, 2010).

Outro fator importante é relacionado à liberação de íons de titânio dos implantes que podem estimular LPS, podendo contribuir não somente para inflamação, mas também para a reabsorção óssea ao redor de implantes dentários. Íons titânio e ou partículas de implantes de titânio, podem induzir a morte celular e a reabsorção óssea, apesar do titânio ser um metal biocompatível (Vamanu et al., 2008; Mine *et alii.*, 2010).

O efeito de citotoxicidade dos íons titânio em culturas de células (linhagem GE-1) promoveu a indução de necrose. Íons titânio na presença de LPS apresentaram sinergismo constante. Entretanto íons titânio sozinhos, elevam ICAM-1 e TLR-4 em RNAsm em células GE-1. Esses achados sugerem que íons de titânio podem diminuir a viabilidade das células e afetar a inflamação por alteração do epitélio ao redor de implantes (Makihira *et alii.*, 2010).

Num outro trabalho, implantes foram incubados com endotoxinas, em solução aquosa. Foram implantados em diáfise femoral de porcos. Após 2 semanas, através de análise histológica, mostraram grandes áreas de infiltrado inflamatório, com reabsorção óssea ativa, tanto ao redor do pescoço do implante, como nos terços médios e todo corpo do implante (Omar MO, *et alii.*, 2001). Esse resultado tem relevância clínica, no cenário de hoje, com os aumentos das cirurgias de implantes imediatos.

No estudo executado por Morra *et alii.* (2015), demonstraram, que a presença de endotoxinas, servem como desencadeantes da ação quimiotática para células da reabsorção óssea em implantes dentários, devendo ser considerada de suma importância na osseointegração, independente da superfície do implante.

Os implantes dentários, são conhecidos por serem altamente resistentes a corrosão, entretanto durante a inflamação, alterações químicas ocorrem no ambiente periimplantar, incluindo alterações ácidas. Na presença de endotoxinas, que têm forte interação com as moléculas de titânio, a resistência a corrosão pode ser modificada (Fei Yu, *et alii*, 2015).

O processo da corrosão dos implantes dentários é raramente considerada pelos pacientes e pelos profissionais (Fey Yu, *et alii*, 2015). Entretanto a corrosão, dos implantes, próteses sobre implantes e seus componentes, têm sido regularmente relatado na literatura.

III CONCLUSÃO

A partir da revisão bibliográfica de estudos científicos realizada sobre o microbioma oral e a sua relação com a infecção periimplantar, desenvolvida neste trabalho, podemos concluir que:

- O microbioma periimplantar é caracterizado pelo microbioma anterior a instalação dos implantes dentários;
- O tempo em que o microbioma se instala no implante dentário ainda é discutido e não há consenso entre os vários autores;
- Verificou-se que o microbioma que se forma ao redor dos implantes dentários, é semelhante ao microbioma do periodonto, tanto em saúde, como nos casos onde há doença periodontal;
- Os microrganismos oportunistas são encontrados, porém ainda serão necessários mais estudos para saber sua relação com os implantes dentários;

- Diversos são os componentes protéticos para a reabilitação das funções mastigatórias e estética do paciente, contudo ainda não há um componente totalmente eficaz contra micro infiltrações para o interior de implante;
- Endotoxinas são encontradas nos locais onde há presença de implantes dentários, podendo acarretar aumento de elementos da resposta imunológica e do processo inflamatório;
- Estudos mais profundos ainda serão necessários para se encontrar um implante com uma superfície correta que diminua a colonização de microrganismos e que deste modo possa assegurar um maior êxito nos tratamentos com implantes dentários.

IV BIBLIOGRAFIA

1. Adell R, *et alii.* (1990). *Follow-up of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws.* Int J Oral Maxillofacial Implants. 5:347–59.
2. Addison O, *et alii.* (2012). *Do ‘passive’ medical titanium surfaces deteriorate in service in the absence of wear?* J R Soc Interface. 9(76): 3161– 3164
3. Avila ED, *et alii.* (2016). *Structural and quantitative analysis of a mature anaerobic biofilm on different implant abutment surfaces.* J Prosthet Dent. Apr;115(4):428-3.
4. Baldwin L, Hunt JA. (2006). *Host inflammatory response to NiCr, CoCr, and Ti in a soft tissue implantation model.* J Biomed Mater Res A. 79(3): 574–581
5. Belibasakis GN, *et alii.* (2014). *Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases.* Elsevier. 59:66–72.
6. Bischof M, *et alii.* (2006) *A five-year life-table analysis on wide neck ITI implants with prosthetic evaluation and radiographic analysis: results from a private practice.* Clin Oral Implants Res.17:512–20.

7. Botero JE, *et alii.* (2005) *Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients.* J Periodontol.76:1490-5.

8. Branemark PI. (1983). *Osseointegration and its experimental background.* J Prosthet Dent. 50:399-410;

9. Charalampakis G and Belibasakis GN2. (2015). *Microbiome of peri-implant infections: Lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses.* Virulence 6:3, 183--187; Taylor & Francis Group, LLC;

10. De Boever A, De Boever JA. (2006). *Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis.* Clin Oral Impl Res.17:8-17.

11. Devides SL, Franco ATM. (2006). *Evaluation of the peri-implant microbiota using the polymerase chain reaction in completely edentulous patients before and after placement of implant-supported prostheses submitted to immediate load.* Int J Oral Maxillofac Impl. 21(2):262-9.

12. Dwyer GT, Torabinejad M. (1981). *Radiographic and histologic evaluation of the effect on the periapical tissues of the cat.* J Endod. 7(1):31-5.

13. Esposito M, *et alii.* (2008). *Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications.* Cochrane Database Syst Rev. 3: CD004152.

14. Fei, *et alii.* (2015). *Lipopolysaccharide inhibits or accelerates biomedical titanium corrosion depending on environmental acidity.* International Journal of Oral Science. 7, 179–186.

15. Flynn MJ, Slots J. (1993). *Beta-hemolytic streptococci in advanced periodontitis.* Oral Microbiol Immunol. 8(5):295-7.

16. Furst MM, *et alii.* (2007). *Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants.* Clin. Oral Impl. Res. 501–8.

17. Gerber J, *et alii.* (2006). *Comparison of bacterial plaque samples from titanium implant and tooth surfaces by different methods.* Clin Oral Impl. Res. 6;17(1):1–7.

18. Giannelli M, *et alii.* (2009). *In vitro evaluation of the effects of low-intensity Nd:YAG laser irradiation on the inflammatory reaction elicited by bacterial lipopolysaccharide adherent to titanium dental implants.* J Periodontol. 80(6):977-84.

19. Giannelli M, *et alii.* (2011). *Comparative in vitro study among the effects of different laser and LED irradiation protocols and conventional chlorhexidine treatment for deactivation of bacterial lipopolysaccharide adherent to titanium surface photomedicine and laser surgery.*

20. Haffajee AD, Socransky SS. (1994). *Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases.* Periodontol 2000. 5:78-111.

21. Harder S, *et alii.* (2010). *Molecular leakage at implant-abutment connection in vitro investigation of tightness of internal conical implant-abutment connections against endotoxin penetration.* Clin Oral Invest.14:427–32

22. Hallam P, *et alii.* (2004). *Pain in the well-fixed, aseptically titanium hip replacement. The role of corrosion.* J Bone Joint Surg Br. 86(1): 27–30.

23. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. (2010) *Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis.* Periodontol 2000. 53:167-81;

24. Hessam N, *et alii.* (2008). *Microbiology and cytokine levels around healthy dental implants and teeth.* Clin Implan Dent Rel Res.10(3):166-73.

25. Heuer W, Stiesch M, Abraham WR. (2011). *Microbial diversity of supra- and subgingival biofilms on freshly colonized titanium implant abutments in the human mouth*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 30:193–200.

26. Heydenrijk K, *et alii*. (2002). *Microbiota around root-form endosseous implants: a review of the literature*. Int J Oral Maxillofac Implants. 17(6):829-38.

27. Ishikawa A, *et alii*. (2008). *Professional oral health care reduces the number of oropharyngeal bacteria*. Journal of Dental Research. (87): 594–8.

28. Jacinto RC, *et alii*. (2006). *Incidence and antimicrobial susceptibility of Porphyromonas gingivalis isolated from mixed endodontic infections*. Int Endod J. 39(1):62-70.

29. Jansen VK, *et alii*. (1997). *Microbial leakage and marginalfit of the implant - abutment interface*. Int J Oral Maxillofac Implants. 12:527–540.

30. Keller W, *et alii*. (1998). *Peri-implant microflora of implants with cemented and screw retained suprastructures*. Clin Oral Impl Res. 9:209-7.

31. Kohavi D, *et alii*. (1994). *Subgingival and supragingival microbial flora around healthy osseointegrated implants in partially edentulous patients*. Int J Oral Maxillofac Implants. 9(6):673-8.

32. Koka S, *et alii.* (1993) *Microbial colonization of dental implants in partially edentulous subjects.* J Prosthet Dent. 81(2):141-4.

33. Koutouzis T, *et alii.* (2011). *Bacterial colonization of the implant-abutment interface using an in vitro dynamic loading model.* J Periodontol. 82:613– 618.

34. Koyanagi T, *et alii.* (2010). *Analysis of microbiota associated with peri-implantitis using 16S rRNA gene clone library.* Journal of Oral Microbiology. doi: 10.3402/v2i0.5104.

35. Koyanagi T, *et alii,* (2013). *Comprehensive microbiological findings in peri-implantitis and periodontitis.* J. Clin. Periodontol. 40:218-226.

36. Leo Meijndert, *et alii.* (2010). *Microbiota around teeth and dental implants in periodontally healthy, partially edentulous patients: is pre-implant microbiological testing relevant?* Eur J Oral Sci. 118: 357–363.

37. Lisa JA, Mayfield H, Lang NP. (2010). *Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis.* Periodontol 2000. 53:167–81.

38. Listgarten MA. (1997) *Clinical trials of endosseous implants: issues in analysis and interpretation.* Ann Periodontol/ Am Acad Periodontol. 2:299-313;

39. Makihira S, *et alii.* (2010). *Titanium ion induces necrosis and sensitivity to lipopolysaccharide in gingival epithelial-like cells* *Toxicology in Vitro.* (24) 1905–10.
40. Marsh PD. (2003). *Are dental diseases examples of ecological catastrophes?* *Microbiology.* 149(Pt 2):279–94.
41. Mine Y, *et alii.* (2010). *Impact of titanium ions on osteoblast-, osteoclast- and gingival epitheliallike cells.* *J. Prosthodont. Res.* 54, 1–6.
42. Mombelli A & Décaillot F. (2011) *The characteristics of biofilms in peri-implant disease.* *J Clin Periodontol.* (38): 203–13.
43. Morra et alii. (2015). *Adherent Endotoxin on Dental Implant Surfaces: A Reappraisal.* *Journal of Oral Implantology.* (16): 10-16.
44. Murakami Y, *et alii.* (2001). *A possible mechanism of maxillofacial abscess formation: involvement of Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide via the expression of inflammatory cytokines.* *Oral Microbiol Immunol.* 16:321-5.
45. Nair PNR. (2004). *Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures.* *Crit Rev Oral Biol Med.* 15(6):348-81.

46. Nair SP, *et alii.* (1996). *Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions.* Infect Immun 64:2371–80.

47. Nascimento C, *et alii.* (2011). *Bacterial diversity of periodontal and implant-related sites detected by the DNA Checkerboard method.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. DOI: 10.1007/s10096-1267-1.

48. Neilands J, *et alii.*, 2015. *Bacterial profiles and proteolytic activity I peri-implantitis versus healthy sites.* Elsevier. 35:28-34.

49. Nelson SK, *et alii.* (1997). *Lipopolysaccharide affinity for titanium implant biomaterials.* J. Prosthet. Dent. 77, 76–82.

50. Newman MG, Flemming TF. (1988). *Periodontal considerations of implants and implant associated microbiota.* J Dent Educ. 52(12):737-44.

51. Oliveira LD, *et alii.* (2007). *In vitro effects of endodontic irrigants on endotoxins in root canals.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 104:135-42.

52. Omar MO, *et alii.* (2001). *The stimulation of an osteogenic response by classical monocyte activation.* Biomaterials. 32: 8190–8204.

53. Page RC, *et alii.* (1997). *Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions.* Periodontol 2000. 14:216–48.
54. Persson GR, *et alli.* (2010). *Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a single-blinded randomized longitudinal clinical study. II. Microbiological results.* J Clin Periodontol (37): 563–73.
55. Persson LG, *et alii.* (1996) *Bacterial colonization on internal surfaces of Branemark system implant components.* Clin Oral Impl Res. 7(2):90-5.
56. Petsch D, Anspach FB. (2000). *Endotoxin removal from protein solutions.* J Biotechnol. 76(2):97-119.
57. Pye AD, *et alii.* (2009). *A review of dental implants and infection.* J Hosp Infect. 72: 104–110
58. Quirynen M, *et alii.* (2005) *Initial subgingival colonization of 'pristine' pockets.* J Dent Res. 84:340-4;
59. Quirynen M, *et alli.* (2006). *Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets.* Clin Oral Impl Res.17:25-37.

60. Quirynen M, Listgarten MA. (1990). *The distribution of bacterial morphotypes around natural teeth and titanium implants ad modum Branemark*. Clin Oral Impl Res.1(1):8-12.
61. Quirynen M, Van Assche N. (2011). *Microbial changes after full-mouth tooth extraction, followed by 2-stage implant placement*. J Clin Periodontol. 38(6):581-9.
62. Quirynen M, van Steenberghe D. (1993). *Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study*. Clin Oral Implants Res. 4:158–161.
63. Renvert, S. & Persson, G. R.(2009). *Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis*. Journal of Clinical Periodontology.(36) (Suppl. 10), 9–14.
64. Rimondini L, Marin C, Brunella F, Fini M. (2001) *Internal contamination of a 2-component implant system after occlusal loading and provisionally luted reconstruction with or without a washer device*. J Periodontol. 72(12):1652-7.
65. Roberts HC, et alii. (2008). *Lipopolysaccharide alters decorin and biglycan synthesis in rat alveolar bone osteoblasts: Consequences for bone repair during periodontal disease*. Eur J Oral Sci.116:207-16.

66. Roger A. *et alli.* (2001). *Effect of lipopolysaccharide contamination on the attachment of osteoblast-like cells to titanium and titanium alloy in vitro.* Journal of Oral Implantology. 27(4):174-9.
67. Rogers JE, *et alii.* (2007). *Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharidemediated experimental bone loss model for aggressive periodontitis.* J Periodontol. 78(3):550-8.
68. Romanos GE, *et alii.* (2016). *Bacterial Composition at the Implant-Abutment connection under Loading in vivo.* Clin Implan Dent. 18 (1):138-145.
69. Romeiro RL, *et alii.* (2010). *Etiologia e tratamento das doenças periimplantares.* Odonto 18(36):59-66.
70. Romeo E, *et alii.* (2004). *Peri-implant diseases. A systematic review of the literature.* Minerva Stomatol. 53: 215–230.
71. Rosenberg ES, *et alii.* (1991). *Microbial differences in 2 clinically distinct types of failures of osseointegrated implants.* Clin Oral Implants Res. 2: 135–144.
72. Sachdeo, A., *et alii.* (2008). *Biofilms in the edentulous oral cavity.* Journal of Prosthodontics: Official Journal of the American College of Prosthodontists. (17):348–56.

73. Salvi EG, *et alii.* (2008). *One-year bacterial colonization pattern of Staphylococcus aureus and other bacteria at implants and adjacent teeth.* Clin. Oral Impl. Res. 242–8.
74. Schaudinn C, *et alii.* (2009). *Periodontitis: an archetypical biofilm disease.* J Am Dent Assoc.140(8):978–86.
75. Slots J, *et alii.* (1991). *Subgingival microflora of advanced periodontitis in the Dominican Republic.* J Periodontol. 62(9):543-7.
76. Shibli JA, *et alii.* (2008). *Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants.* Clin. Oral Impl. Res. (19):975–82.
77. Shibli JA, Martins MC, Lotufo RFM, Marcantonio e Junior. (2003) *Microbiologic and radiographic analysis of ligature-induced peri-implantitis with different dental implant surfaces.* Int J Oral Maxillofac Implants. 18(3):383-90.
78. Silva LA, *et alii.* (2004). *Histological study of the effect of some irrigating solutions on bacterial endotoxin in dogs.* Braz Dent J. 15(2):109-14.
79. Skoglund B, *et alii.* (2002). *Bone-resorptive effects of endotoxincontaminated high-density polyethylene particles spontaneously eliminated in vivo.* The journal of bone and joint surgery. vol. 84:(5):767-73.

80. Socransky, S.S., *et alii.* (1998) *Microbial complexes in subgingival plaque.* Journal of Clinical Periodontology 25: 134–44.
81. Souza JC, *et alii.* (2013). *Corrosion behaviour of titanium in the presence of Streptococcus mutans.* J Dent. 41(6): 528–534.
82. Steinebrunner L, *et alii.* (2005). *In vitro evaluation of bacterial leakage along the implant-abutment interface of different implant designs.* Int J Oral Maxillofac Implants 20:875–881.
83. Subramani K, *et alii.* (2009). *Biofilm on dental implants: a review of the literature.* Int J Oral Maxillofac Implants. 24 (4):616-26.
84. Tanomaru JM, *et alii.* (2003). *Effect of different irrigation solutions and calcium hydroxide on bacterial LPS.* Int Endod J. 36(11):733-9.
85. Teles RP, *et alii.* (2008). *Disease progression in periodontally healthy and maintenance subjects.* J Periodontol. 79: 784–794.
86. Tesmer M, *et alii.* (2009). *Bacterial colonization of the dental implant fixture - abutment interface: an in vitro study.* J Periodontol. 80:1991–1997.

87. Vamanu C, *et alii.* (2008). *Induction of cell death by TiO₂ nanoparticles: studies on a human monoblastoid cell line.* Toxicol. In Vitro. 22, 1689–96.
88. Van de Velde, *et alii.* (2009). *Two-year outcome with nobel direct(R) implants: a retrospective radiographic and microbiologic study in 10 patients.* Clin Implan Den Rel Res. (11):183–93.
89. van Winkelhoff AJ, Winkel EG. (1997). *Systemic antibiotic therapy in severe periodontitis.* Curr Opin Periodontol. 4:35-40.
90. Virtanen S, *et alii.* (2008). *Special modes of corrosion under physiological and simulated physiological conditions.* Acta Biomater. 4(3): 468– 476.
91. Yamasaki M, *et alii.* (1992). *Endotoxin and Gram-negative bacteria in the rat periapical lesions.* J Endod. 18(10):501-4.
92. Yelsilsoy C, *et alii.* (1995). *Antimicrobial and toxic effects of established and potential root canal irrigants.* J Endod. 21(10):513-5.
93. Zarco MF, *et alii.* (2012). *The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine.* Oral Diseases.18, 109–120.

94. Zhuang LF, et alii. (2014). *Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues*. Clin. Oral Impl. Res. 27, 13–21.

95. Zhao B, et alii. (2014). *Soft tissue integration versus early biofilm formation on different dental implant materials*. Dent Mater 30:716-27.