

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A REAÇÃO IMUNOLÓGICA DEPOIS DA COLOCAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS E FATORES IMUNOLÓGICOS QUE CONTRIBUEM PARA A SUA PERDA

Trabalho submetido por
Julia Hélène Catherine Gout
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A REAÇÃO IMUNOLÓGICA DEPOIS DA COLOCAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS E FATORES IMUNOLÓGICOS QUE CONTRIBUEM PARA A SUA PERDA

Trabalho submetido por
Julia Hélène Catherine Gout
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor José Manuel Feliz

junho de 2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço sinceramente ao Professor Doutor José Manuel Feliz por ter confiado em mim ao aceitar orientar este projeto de investigação. As suas orientações e revisões foram um contributo inestimável para a concretização desta dissertação.

Estou profundamente grata à Universidade Egas Moniz por me ter proporcionado esta oportunidade excepcional, que permitiu a realização de um sonho, a descoberta de um novo país, de uma nova cultura e de pessoas extraordinárias.

Mes remerciements les plus profonds vont à ma famille. Pour leur soutien constant et pour avoir toujours cru en moi, même dans les moments de doute. À mes parents, pour m'avoir constamment poussée et soutenu. Mon papa, pour m'avoir inspirée par ce métier, et ma maman, pour m'avoir transmis sa minutie. Vous avez été ma force et mon inspiration. Un merci spécial à ma maman, pour sa patience et sa lecture, même face à un sujet qui lui était totalement étranger. Merci à Domi, pour son soutien, son énergie toujours positive et sa bonne humeur. Merci à mon Papa pour m'avoir soutenu dans ce sujet compliqué. Je remercie aussi tout particulièrement ma sœur jumelle, Marie, ma première confidente et ma plus grande source d'inspiration. Notre lien indescriptible a toujours compté plus que tout.

Un immense merci à mes amis de France, surtout la team Disney. Malgré la distance, vous ne m'avez jamais oubliée et nos relations sont restées intactes. Votre fidélité et votre présence constante, même de loin, ont été un précieux réconfort.

Un immense merci à mes incroyables amis rencontrés au Portugal : Emma, Cassandra, Camille, Perrine, Clara, Juliette, Gilia, Annaëlle, Clémence et Alfred. Sans vous, la vie ici n'aurait jamais été aussi riche et joyeuse. Votre soutien et les moments partagés avec vous tous ont rendu cette aventure vraiment inoubliable. Une pensée particulière également à Eva et Joey, sans qui la troisième année aurait été bien plus difficile à traverser. Merci à tous pour avoir rendu ce parcours extraordinaire.

Resumo:

Atualmente, a implantologia dentária é amplamente utilizada na reabilitação oral, mas continuam a ocorrer falhas. Existe uma interação complexa entre os implantes dentários, o osso e o sistema imunitário. Assim, para alcançar um maior sucesso clínico e compreender porque motivo por vezes ocorrem falhas, torna-se necessário investigar as respostas imunitárias daí resultantes. Na colocação de implantes dentários, o objetivo inicial é conseguir a osseointegração, descrita como um processo imunológico que leva à formação de novo osso ao redor da superfície do implante. No entanto, os avanços científicos na biologia das células ósseas e na imunologia revelaram uma estreita relação de interações entre o osso e o sistema imunitário, dando origem a um campo científico denominado osteoimunologia. Estas descobertas permitiram uma nova interpretação da osseointegração como representando uma reação osteoimune em vez de uma resposta clássica de cicatrização óssea.

O principal objetivo desta revisão narrativa é estudar os mecanismos imunomoduladores que ocorrem após a colocação de implantes dentários e determinar os fatores imunológicos que aumentam o risco de insucesso, de modo a propor soluções.

A revisão bibliográfica será baseada na pesquisa de artigos científicos, nas línguas inglesa, francesa e portuguesa, publicados nos últimos 10 anos, nas bases de dados Medline/PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, B-on, Embase, Scopus, Science Direct, Web of Science, Wiley Online Library.

Palavras-chave: Implantes dentários; Osteoimunologia; Osseointegração; Imunomodulação

Abstract :

Currently, dental implantology is widely employed in oral rehabilitation; however, failures still occur. There exists a complex interaction between dental implants, bone tissue, and the immune system. Thus, to achieve greater clinical success and to better understand the reasons for occasional failures, it is essential to investigate the resulting immune responses. In dental implant placement, the initial goal is to achieve osseointegration, defined as an immunologically driven process that leads to the formation of new bone around the implant surface. However, scientific advances in bone cell biology and immunology have revealed a close relationship of interactions between bone and the immune system, giving rise to a scientific field known as osteoimmunology. These discoveries have enabled a new interpretation of osseointegration as an osteoimmune reaction rather than a classical bone healing response.

The main objective of this narrative review is to examine the immunomodulatory mechanisms occurring after dental implant placement and to identify the immunological factors that increase the risk of implant failure, with the aim of proposing potential solutions.

The literature review will be based on the search of scientific articles published in English, French, and Portuguese over the past 10 years in the following databases: Medline/PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, B-on, Embase, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, and Wiley Online Library.

Keywords: Dental implants ; Osteoimmunology ; Osseointegration ; Immunomodulation

Résumé :

Actuellement, l'implantologie dentaire est largement utilisée dans la réhabilitation orale, mais il continue d'exister des failles. Il existe une interaction complexe entre les implants dentaires, l'os et le système immunitaire. Ainsi, pour atteindre un plus grand succès clinique et comprendre pourquoi il y a parfois des failles, nous devons essayer de comprendre les réponses immunitaires qui en résultent. Lors de la pose d'implants dentaires, l'objectif initial est l'obtention de l'ostéointégration, décrite comme un processus immunologique qui conduit à la formation de nouvel os autour de la surface de l'implant. Cependant, les avancées scientifiques dans la biologie des cellules osseuses et dans l'immunologie ont révélé une relation étroite d'interactions entre l'os et le système immunitaire, donnant lieu à un champ scientifique appelé ostéo-immunologie. Ces découvertes ont permis une nouvelle interprétation de l'ostéointégration comme représentant une réaction ostéo-immunitaire plutôt qu'une réponse classique de cicatrisation osseuse.

L'objectif principal de cette revue narrative est d'étudier les mécanismes immunomodulateurs qui se produisent après la pose d'implants dentaires et de déterminer les facteurs immunologiques qui augmentent le risque de failles, afin de proposer des solutions.

La revue bibliographique sera basée sur la recherche d'articles scientifiques, en langues anglaise, française et portugaise, publiés au cours des 10 dernières années, dans les bases de données Medline/PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, B-on, Embase, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Wiley Online Library.

Mots-clés : Implants dentaires ; Ostéo-immunologie ; Ostéointégration ; Immunomodulation.

ÍNDICE GERAL

I. Introdução.....	13
II. Desenvolvimento	15
1 Implantes dentários.....	15
1.1 Introdução à implantologia.....	15
1.1.1 Definição	15
1.1.2 Indicações	16
1.1.3 Contraindicações	16
1.1.4 Noção de biocompatibilidade dos biomateriais.....	17
1.1.5 Tecidos ósseos alveolares	18
1.1.6 Osseointegração.....	24
2 Introdução à imunologia.....	29
2.1 Definição	29
2.2 Sistema imunitário inato.....	29
2.3 Sistema imunitário adaptativo	30
2.4 Reação alérgica e hipersensibilidade.....	32
2.4.1 Hipersensibilidade imediata, tipo I.....	32
2.4.2 Hipersensibilidade retardada, tipo IV	33
3 Mecanismos imunológicos após a colocação de implantes.....	34
3.1 Processo ósteoimunológico	35
3.1.1 Formação de uma matriz provisória na superfície do material.....	35
3.1.2 Inflamação aguda (mastócitos e granulócitos)	37
3.1.3 Inflamação crónica (macrófagos, linfócitos e células gigantes).....	37
3.1.4 Formação das células gigantes de corpo estranho (FBGCs)	40
3.1.5 Encapsulamento fibroso (fibrose peri-implantar).....	41
4 Fatores imunológicos responsáveis pela perda.....	47
4.1 Definição da perda.....	47
4.2 Perda óssea marginal (MBL).....	47
4.3 Descolamento asséptico.....	48

4.4 Descolamento séptico.....	49
4.4.1 Mucosite	49
4.4.2 Peri-implantite	50
4.5 Alergia e reação de hipersensibilidade	52
4.6 Mecanismo fisiopatológico da perda dos implantes dentários	55
5 Fatores que influenciam a resposta imunitária	58
5.1 Liberação de partículas de titânio.....	58
5.1.1 Fase cirúrgica.....	59
5.1.2 Fase protética.....	60
5.1.3 Fase de manutenção.....	62
5.2 Microbiota oral, biofilme.....	66
5.3 Tabagismo.....	67
5.4 Diabetes	68
5.5 Sobrecarga oclusal	69
5.6 Excesso de cimento	70
5.7 Fatores genéticos	71
6 Prevenção e estratégias de imunomodulação para melhorar, manter e eventualmente recuperar a osseointegração.....	75
6.1 Adaptação do tratamento clínico	75
6.2 Modificação das propriedades de superfície do implante	75
6.3 Utilização de agentes bioativos e farmacêuticos	77
6.4 Abordagens de engenharia de tecidos.....	78
6.5 Tratamento iônico das superfícies implantares.....	78
6.6 Modulação direta do fenótipo dos macrófagos.....	79
III. Conclusão	81
IV. Bibliografia	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Composição de uma prótese dentária sobre implante.....	16
Figura 2: Representação esquemática do processo de remodelação óssea	23
Figura 3: Fase de cicatrização inicial da osseointegração	26
Figura 4: Fase de proliferação celular	26
Figura 5: Fase de formação óssea	27
Figura 6: Fase de remodelação.....	27
Figura 7: Fase de formação de uma matriz provisória na superfície do material	36
Figura 8: Fases de inflamação aguda e crônica.....	40
Figura 9: Fases de formação de FBGC e do encapsulamento fibroso	41
Figura 10: Ancoragem óssea de dente natural vs implante dentário	42
Figura 11: Papel de macrófagos M1/M2 e eixo RANK/RANKL/OPG no FBR e FBE 44	
Figura 12: Esquema do FBR.....	46
Figura 13: Diferenças entre o ambiente imunitário em torno de um implante saudável e um sítio com peri-implantite.....	51
Figura 14: Esquema resumido dos mecanismos imunológicos potenciais envolvidos na perda de implantes dentários	57
Figura 15: Fatores associados à perda de implantes dentários com envolvimento da resposta imunitária.....	58
Figura 16: Impacto da libertação de iões de titânio no sistema imunitário e na perda óssea peri-implantar.....	65
Figura 17: Representação esquemática do mecanismo patogénico associado ao biofilme dentário responsável pela perda óssea da crista.....	67

ÍNDICE DE SIGLAS

BCR : Receptor de Células B

BMU : Unidade Multicelular Óssea

BMSC : Célula Estromal da Medula Óssea

CD : Marcador de Superfície Celular

CMH : Complexo Maior de Histocompatibilidade

CPA : Célula Apresentadora de Antígeno

DAMP : Padrões Moleculares Associados a Danos

DC-STAMP : Proteína Transmembrana Específica de Células Dendríticas

ESCs : Células Estaminais Embrionárias

FBGC : Células Gigantes de Corpo Estranho

FBE : Equilíbrio do Corpo Estranho

FBR : Reação ao Corpo Estranho

Ig : Imunoglobulina

IL : Interleucina

LPD : Ligamento Periodontal

LPS : Lipopolissacarídeo

LTc : Linfócito T citotóxico

LTT : Teste de Transformação Linfocitaria

M-CSF : Fator Estimulador de Colónias de Macrófagos

MBL : Perda óssea marginal

MCP-1 : Proteína Quimiotática de Monócitos-1

MELISA : *Memory Lymphocyte Immuno Assay*

MIP-1 : Proteína Inflamatória de Macrófagos-1

MSCs : Células Estaminais Mesenquimais

NK : *Natural Killer*

OPG : Osteoprotegina

PAMP : Padrões Moleculares Associados a Patógenos

PDGF : Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PGE2 : Prostaglandina E2

PMN : Neutrófilos Polimorfonucleares

PPF : Prótese Parcial Fixa

PPR : Prótese Parcial Removível

PRR : *Pattern Recognition Receptors*

PRP : Plasma Rico em Plaquetas

RANK : Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B

RANKL : Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B

SNP : Polimorfismo de Nucleotídeo Único

TCR : Receptor de Células T

TGF- β : Fator de Crescimento Transformador Beta

TH : T Helper

TiO₂ : dióxido de titânio

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa

VEGF : Fator de Crescimento Endotelial Vascular

I. Introdução

O envelhecimento da população mundial e o aumento da prevalência de doenças crónicas conduzem a um crescimento significativo das necessidades de reabilitação oral. Com efeito, o envelhecimento e as patologias associadas à idade favorecem a perda dentária. Assim, a nível mundial, estima-se que 70% das pessoas entre os 35 e os 70 anos tenham perdido pelo menos um dente permanente e que 26% estejam totalmente desdentadas antes dos 74 anos (Zhou et al., 2020).

O professor Brånemark propôs pela primeira vez, em 1962, o conceito de osseointegração em implantes dentários (Albrektsson, 2019). Neste contexto, a implantologia dentária impôs-se como uma solução terapêutica de primeira linha, permitindo restaurar a função e a estética em pacientes totalmente ou parcialmente desdentados.

Este conceito representa, assim, uma opção de reabilitação dentária altamente eficaz a longo prazo. De facto, segundo um estudo de Howe et al. (2019), a taxa de sobrevivência dos implantes dentários aos 10 anos é de 96,4%. Contudo, apesar das elevadas taxas de sucesso, alguns implantes não se mantêm estáveis, o que levanta a questão sobre os mecanismos biológicos responsáveis por estas perdas.

A osseointegração é indispensável para o bom funcionamento dos implantes dentários e, atualmente, possui várias definições. O professor Brånemark descreveu-a, em 1976, como sendo uma conexão direta e estável entre o tecido ósseo e o implante (Albrektsson & Wennerberg, 2019). Durante muito tempo considerada como uma simples cicatrização óssea, é atualmente interpretada como uma resposta biológica complexa envolvendo o sistema imunitário (Albrektsson & Wennerberg, 2019; Anitua et al., 2023). Esta interação estreita entre o osso e o sistema imunitário deu origem a um novo campo científico designado por osteoimunologia (Albrektsson et al., 2023).

Estes avanços evidenciaram que o implante, como corpo estranho inserido no tecido ósseo, induz uma resposta imunitária específica. Esta resposta pode favorecer a osseointegração ou, pelo contrário, desencadear reações inflamatórias que podem levar à perda do implante. Assim, o sucesso do implante depende do microambiente imunitário local e das respostas imunitárias que daí resultam (Wang et al., 2018).

Neste sentido, torna-se pertinente questionar: de que forma as respostas imunitárias influenciam o destino dos implantes dentários e como podem ser moduladas para melhorar os resultados clínicos?

O objetivo desta revisão narrativa é compreender o papel do sistema imunitário no sucesso e na perda dos implantes dentários, de modo a encontrar soluções que previnam tais perdas e, posteriormente, estabelecer um protocolo clínico adequado.

Neste enquadramento, esta revisão narrativa pretende explorar em profundidade o papel do sistema imunitário na estabilidade e manutenção dos implantes dentários. O objetivo principal é compreender como as interações entre os materiais implantados, o osso e as células imunitárias influenciam a osseointegração. Pretende-se ainda determinar em que condições estas interações podem comprometer a estabilidade dos implantes. Esta revisão tem igualmente como finalidade identificar os fatores imunológicos e clínicos suscetíveis de interferir com essa integração. Serão analisados os mecanismos biológicos envolvidos na perda dos implantes. Por fim, serão propostas estratégias de prevenção ou intervenção baseadas na imunomodulação.

II. Desenvolvimento

1 Implantes dentários

1.1 Introdução à implantologia

1.1.1 Definição

Um implante dentário é definido como um componente cirúrgico constituído por materiais aloplásticos que se integram com o osso da mandíbula ou do crânio para suportar uma prótese dentária fixa ou removível (Qassadi et al., 2018). A sua função é substituir um dente isolado ou reabilitar uma arcada parcial ou totalmente desdentada (Baseri et al., 2020).

O conjunto implante-prótese constitui o denominado sistema implantar (Qassadi et al., 2018). Este sistema é composto por um implante, um pilar e uma coroa, conforme ilustrado na figura 1 (Alagatu et al., 2022).

O implante (ou fixação) é a parte inserida diretamente no osso dos maxilares, fornecendo ancoragem para o restante da estrutura. O pilar fixa-se ao implante e serve de suporte à coroa, fazendo a interface entre a coroa e o implante. Por fim, a coroa reproduz a forma do dente em falta e fornece uma superfície com funções mastigatória e estética (Qassadi et al., 2018).



Figura 1: Composição de uma prótese dentária sobre implante

1- implante, 2- pilar, 3- coroa. Reproduzido de « Dental Implants: Modern Materials and Methods of Their Surface Modification » por Sotova et al. (2023)

1.1.2 Indicações

O implante dentário é indicado para pacientes parcialmente edêntulos, com espaços intermédios ou situações de edentulismo terminal. É também recomendado para pacientes insatisfeitos com uma prótese total convencional existente, especialmente se esta for instável e apresentar pouca retenção. Além disso, pode ser utilizado para suportar próteses parciais removíveis já existentes (Spatz & Pasciucco, 2023).

1.1.3 Contraindicações

As contraindicações podem ser classificadas em duas categorias:

- As contraindicações absolutas referem-se a situações em que a colocação do implante é formalmente desaconselhada, devido a um elevado risco de falha ou de complicações graves. Incluem doenças agudas ativas, anomalias anatómicas significativas ou perda óssea tão extensa que impeça a

estabilidade do implante. O mesmo se aplica a patologias metabólicas descontroladas bem como a infecções ou doenças que afetem os ossos ou tecidos moles, pois comprometem seriamente a osseointegração.

- As contraindicações relativas correspondem a condições clínicas que não impedem necessariamente a colocação de implantes, mas que requerem avaliação detalhada, gestão adequada e precauções especiais. Entre estas encontram-se certas condições sistêmicas (por exemplo, diabetes, osteoporose, infecção por VIH), alguns tratamentos médicos (como uso de bisfosfonatos, quimioterapia ou radioterapia da cabeça e pescoço) e pacientes com hábitos parafuncionais ou perturbações comportamentais, neurogénicas, psicossociais e/ou psiquiátricas (Spatz & Pasciucco, 2023).

1.1.4 Noção de biocompatibilidade dos biomateriais

Quando um implante oral é colocado no osso, ele pode ancorar-se ao osso desde que vários fatores ligados ao implante, ao paciente e ao cirurgião sejam adequadamente controlados. Os fatores ligados ao implante incluem biocompatibilidade, design e características da superfície do implante.

Até há pouco tempo, os implantes dentários em titânio eram considerados materiais «inertes». Inerte significa um material com pouca ou nenhuma capacidade de reação química ou biológica. Por conseguinte, acreditava-se que implantes de titânio se comportariam como corpos estranhos inertes quando colocados nos tecidos ósseo e gengival, integrando-se por um processo de cicatrização sem intercorrências.

No entanto, do ponto de vista imunológico, presume-se que qualquer elemento estranho ao organismo seja imediatamente sinalizado pelo sistema imunitário,

desencadeando uma cascata de reações e uma inflamação modulada com o objetivo de promover a reparação tecidual.

Se o implante fosse totalmente inerte, o processo de osseointegração seria visto apenas como um fenômeno de cicatrização óssea. Contudo, atualmente, compreende-se que a osseointegração é um processo inflamatório modulado pelo sistema imunitário, que pode ser regulado localmente em sentido ascendente ou descendente, influenciando assim a cicatrização dos tecidos (Trindade et al., 2016).

Em suma, a compreensão contemporânea da resposta do hospedeiro a biomateriais reconhece que não existe biomaterial totalmente inerte e que todos os implantes desencadearão uma resposta do hospedeiro (Ivanovski et al., 2022).

1.1.5 Tecidos ósseos alveolares

O osso alveolar é uma estrutura complexa que assenta sobre o osso basal do maxilar e da mandíbula, formando as cavidades alveolares dentárias. Liga-se aos dentes através das fibras de tecido conjuntivo do ligamento periodontal (LPD).

O osso alvéolar é um tecido conjuntivo duro e denso, altamente especializado, composto por duas fases: uma componente celular e uma matriz extracelular mineralizada.

As funções gerais do osso alveolar são suportar as raízes dos dentes, absorver e distribuir as forças oclusais geradas pelas funções orais. Trata-se de um tecido em remodelação contínua, por meio de um processo dinâmico que visa manter a integridade estrutural e a forma do osso (Meunier, 2020; Henry & Bordoni, 2023).

O osso é composto por aproximadamente 10% de água, 30% de matéria orgânica e 60% de matéria inorgânica (Henry & Bordoni, 2023).

1.1.5.1 Histologia do osso alveolar

1.1.5.1.1 Fase inorgânica

A composição inorgânica é constituída por 85-90% de colagénio, proteoglicanos e proteínas não colagénicas (como a osteocalcina e a osteonectina), além de glicoproteínas (como a osteopontina). A componente inorgânica, ou matriz mineralizada, é constituída por cristais de hidroxiapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), que conferem proteção, suporte, rigidez e servem de reservatório de cálcio e fosfato para o organismo (Henry & Bordoni, 2023).

1.1.5.1.2 Fase orgânica

Células:

Em condições fisiológicas normais, a homeostasia óssea é mantida por quatro tipos celulares principais: osteoblastos, osteoclastos, células estaminais mesenquimais (MSCs) e osteócitos.

Osteoblastos:

Os osteoblastos são células mononucleares de morfologia cúbicas, derivadas de MSCs ou de células estaminais embrionárias (ESCs).

São as células diretamente responsáveis pela osteogénese (ossificação), sintetizando e depositando as proteínas da matriz orgânica (osteóide), que posteriormente

se mineraliza durante o desenvolvimento esquelético e nos processos contínuos de remodelação óssea ao longo da vida. Este processo promove a formação, remodelação e cicatrização óssea.

Os osteoblastos também regulam, indiretamente a formação dos osteoclastos e a remodelação óssea, pois os osteoblastos maduros produzem o ligando ativador do recetor do fator nuclear kappa-B (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG), moléculas que regulam a diferenciação dos precursores dos osteoclastos (Henry & Bordoni, 2023).

Células estaminais mesenquimais (MSCs):

As MSCs são células derivadas do ectoderma neural, capazes de se diferenciar diretamente em células osteoprogenitoras, as quais se tornarão osteoblastos e formarão osso via ossificação intramembranosa.

As células osteoprogenitoras, também chamadas células osteogénicas, são células estaminais ósseas essenciais para a reparação e crescimento ósseo: são precursoras das células ósseas mais especializadas (osteócitos e osteoblastos) e residem na medula óssea (Nahian & Davis, 2022).

Osteócitos:

Os osteócitos são células ósseas diferenciadas, originárias da maturação de osteoblastos. São altamente especializadas e responsáveis pela manutenção da matriz óssea, constituindo o tipo celular mais abundante no osso maduro (Nahian & AlEssa, 2023; Rowe et al., 2023).

Resultam de osteoblastos aprisionados nas lacunas, onde atuam como mecanorreceptores que coordenam o processo de remodelação óssea em resposta a fatores locais e sistêmicos (Henry & Bordoni, 2023). Contribuem para a massa óssea através do controlo da atividade de osteoblastos e osteoclastos (Nahian & AlEsa, 2023).

Osteoclastos:

Os osteoclastos são células multinucleadas derivadas de precursores hematopoiéticos. São responsáveis pela reabsorção óssea, processo crucial para a renovação do tecido ósseo e a regulação dos níveis de cálcio no sangue. Desempenham, assim, duas funções fundamentais: manter uma arquitetura óssea saudável e assegurar níveis normais de cálcio sérico. A reabsorção óssea consiste na dissolução e degradação da matriz óssea (mineral e orgânica).

A ativação dos osteoclastos ocorre via ligação do RANKL ao seu recetor, o fator nuclear ativador kappa-B (RANK) na superfície destas células. Os osteoclastos reabsorvem osso através da secreção de ácidos e collagenases, e interagem de forma complexa com o sistema imunitário: podem estimular ou desencadear patologias ósseas quando desregulados. A interação RANK-RANKL é essencial para a osteoclastogénese, sendo regulada pela OPG.

A OPG é secretada pelos osteoblastos e células estromais. Ao ligar-se ao RANKL, impede a sua ligação ao RANK e inibe a diferenciação de osteoclastos. Esse eixo RANK/RANKL/OPG funciona como um mecanismo de controlo para evitar reabsorção óssea excessiva e manter a densidade mineral óssea (Khan & Bordoni, 2023).

1.1.5.2 Remodelação óssea

Um desequilíbrio no processo estreitamente coordenado de remodelação óssea pode levar a alterações na arquitetura ou função do esqueleto. O osso é um órgão complexo e dinâmico, capaz de influenciar outras estruturas orgânicas e de ser por elas influenciado: incluindo o sistema imunitário e o equilíbrio metabólico sistêmico (Henry & Bordoni, 2023).

O osso não é estruturalmente inerte; ele evolui ao longo da vida. O processo de renovação contínua do esqueleto denomina-se remodelação óssea. Este processo protege a integridade estrutural do esqueleto e contribui metabolicamente para a homeostasia do organismo. A remodelação envolve reabsorção do osso antigo ou danificado, seguida do depósito de novo osso.

Duas células principais são responsáveis pelas fases de reabsorção e formação na remodelação óssea: os osteoclastos e os osteoblastos (embora osteócitos também participem). A atividade dessas células é influenciada direta ou indiretamente por sinais hormonais (Rowe et al., 2023).

A remodelação ocorre em unidades multicelulares ósseas (BMU), agregados de osteoclastos e osteoblastos que atuam sequencialmente para renovar segmentos de osso. Uma BMU inicia-se com um cone de osteoclastos que reabsorvem o osso, seguido por osteoblastos que preenchem a área reabsorvida. Como ilustrado na figura 2, o processo de remodelação divide-se em cinco fases principais: ativação, reabsorção, inversão, formação e quiescência. Na fase de ativação, osteoclastos precursores são recrutados e diferenciam-se em osteoclastos maduros que iniciam a reabsorção do tecido ósseo. Na fase de inversão, os osteoclastos sofrem apoptose e são recrutados osteoblastos para o local. Na fase de formação, os osteoblastos secretam nova matriz osteóide, que é subsequentemente mineralizada. O ciclo termina com um período de quiescência, em que o novo tecido ósseo entra em repouso (Anitua et al., 2023; Henry & Bordoni, 2023).

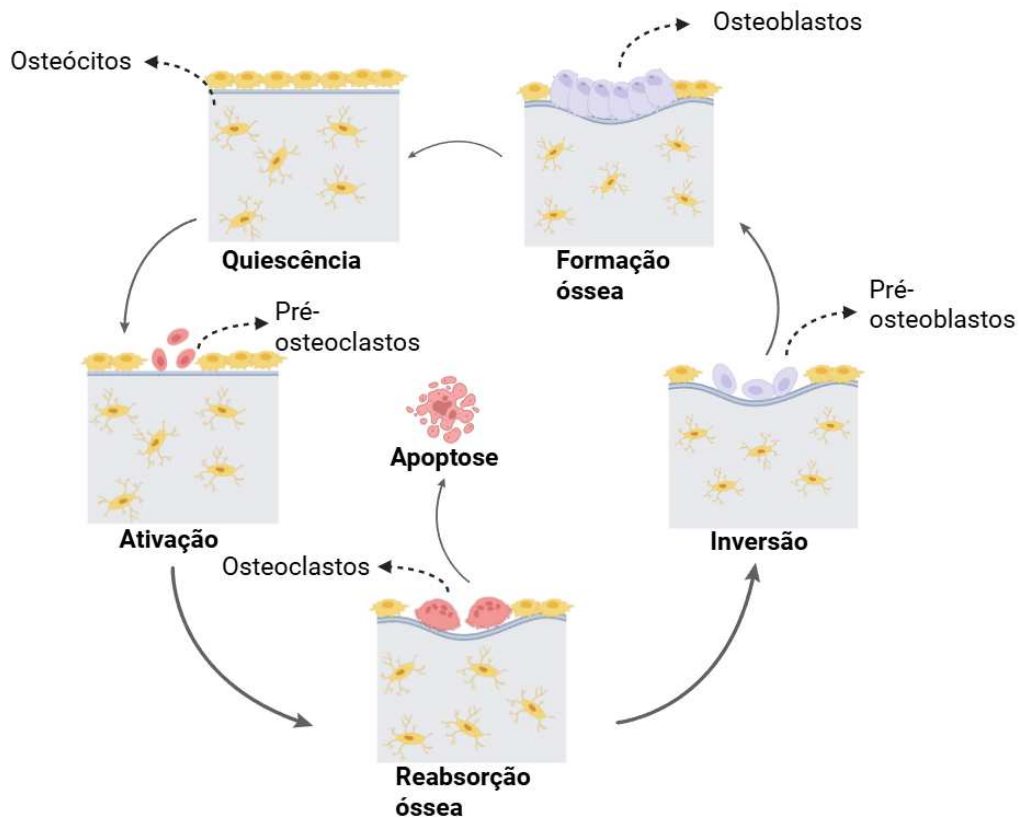


Figura 2: Representação esquemática do processo de remodelação óssea

Dividido, em cinco fases principais: ativação, reabsorção, inversão, formação e quiescência. Durante a fase de ativação, os pré-osteoclastos são recrutados, diferenciam-se em osteoclastos maduros e iniciam a reabsorção óssea. Na fase de inversão, os osteoclastos entram em apoptose e ocorre o recrutamento dos osteoblastos. Na fase de formação, os osteoblastos secretam a matriz osteoide, que é mineralizada. O ciclo termina com um novo período de quiescência. Figura criada com <https://www.biorender.com/>, adaptado de “On Peri-Implant Bone Loss Theories: Trying To Piece Together the Jigsaw” de Anitua et al., (2023).

A saúde óssea depende de um equilíbrio delicado entre a reabsorção do osso antigo e a formação de osso novo, processo este designado renovação óssea, conduzido pela interação constante entre células dos sistemas imunitário e esquelético. Em última análise, esse fenômeno é controlado pela comunicação cruzada e coordenação entre células osteoblásticas e osteoclásticas. A comunicação entre as células formadoras e reabsorvedoras do osso assegura uma resposta integrada do tecido ósseo a estímulos locais, sistêmicos ou mecânicos (Anitua et al., 2023).

1.1.6 Osseointegração

A base dos implantes dentários modernos assenta num processo biológico denominado osseointegração, no qual materiais biocompatíveis (como o titânio) formam uma ligação íntima com o osso. A osseointegração consiste na anquilose funcional do implante no osso recém-formado, sendo amplamente aceite como o objetivo final da cirurgia de implantação e condição prévia para o sucesso a longo prazo dos implantes endósseos (Qassadi et al., 2018).

Durante muito tempo, considerou-se a osseointegração um processo de homeostasia passiva entre um implante de titânio e os tecidos circundantes. Nas últimas décadas, contudo, esta noção foi questionada. Algumas descobertas levaram autores a sugerir que a osseointegração se assemelha a uma reação de corpo estranho (FBR= *foreign body reaction*), marcada por inflamação crónica de baixa intensidade. Esta hipótese (ainda em avaliação) despertou crescente interesse na comunidade científica.

Atualmente, os dados disponíveis suportam tanto elementos a favor de um retorno à homeostasia, como evidências de uma participação mais ativa do sistema imunitário na resposta aos implantes (Ivanovski et al., 2022).

Este trabalho explora essa última perspetiva, sem contudo apresentar uma conclusão definitiva, com o intuito de compreender melhor o possível papel dos mecanismos imunitários na integração dos implantes dentários.

Fisiologia celular e molecular da osseointegração :

A osseointegração envolve uma série de eventos celulares e moleculares que conduzem a uma conexão estrutural e funcional direta entre a superfície do implante e o

osso. As alterações histológicas em torno de implantes dentários podem ser divididas em quatro fases, como mostrado nas figuras 3,4,5 e 6.

1. A primeira etapa denomina-se fase de **cicatrização inicial**. Ocorre imediatamente após a colocação do implante. O implante entra em contacto com o osso circundante e forma-se um coágulo sanguíneo em torno da sua superfície (Abu Alfaraj et al., 2023). Biomoléculas como proteínas, lípidos e glicoproteínas são adsorvidas à superfície do implante, formando uma rede proviória de fibrinosa bioativa com célula estromais da medula óssea (BMSC) dispersas a volta (A. Zhou et al., 2020).

2. A segunda fase é a fase de **proliferação celular e reparação precoce**. As MSCs migram para o local do implante, proliferam e diferenciam-se em osteoblastos. Os osteoblastos depositam nova matriz óssea a volta da superfície do implante, a qual se mineraliza progressivamente para ligar o implante ao osso subjacente (Abu Alfaraj et al., 2023).

3. A terceira fase corresponde à fase de **formação óssea**. Os osteoblastos iniciam a mineralização da matriz fibrilar ainda desorganizada, formando osso imaturo (*woven bone*) em contacto com a superfície do implante. Gradualmente, os osteoblastos organizam-se e formam na superfície óssea uma frente de mineralização em direção ao implante. Esta frente avança em direção ao implante, substituindo o osso imaturo por osso lamelar, mais organizado e resistente. Assim, forma-se uma ligação mecânica entre o osso e o implante. Distinguem-se dois tipos de aposição óssea: de contacto (osso formado diretamente sobre a superfície do implante) e à distância (osso formado na periferia e que cresce em direção ao implante) (Pandey et al., 2022).

4. A última etapa é a **remodelação**. A frente de mineralização alcança efetivamente o implante, estabelecendo a verdadeira osteointegração. O osso formado então sofre remodelação, sendo substituído por novo osso lamelar maduro e bem organizado, de forma a se adaptar às cargas aplicadas ao implante. Osteoclastos reabsorvem o tecido ósseo neoformado enquanto osteoblastos preenchem os espaços

resultantes. Este processo reforça a interface osso-implante e otimiza as propriedades mecânicas do conjunto integrado, tornando a integração funcional (ou seja, conferindo estabilidade ao implante) (Abu Alfaraj et al., 2023).

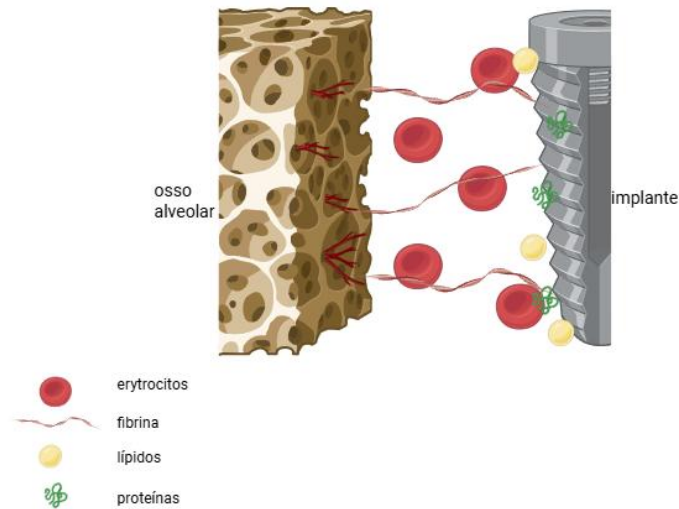


Figura 3: Fase de cicatrização inicial da osseointegração

O implante contacta o osso circundante e forma-se um coágulo sanguíneo na sua superfície. Biomoléculas (proteínas, lípidos glicoproteínas) adsorvem-se na sua superfície do implante, formando uma rede provisória de fibrina bioativa com BMSC dispersas à sua volta. Figura criada com <https://www.biorender.com/>, adaptado de “Péri-implantites” de Lerebours & Jordana (2025)



Figura 4: Fase de proliferação celular

As MSCs migram para o local do implante, proliferam e diferenciam-se em osteoblastos. Figura criada com <https://www.biorender.com/>, adaptado de “Péri-implantites” de Lerebours & Jordana (2025)

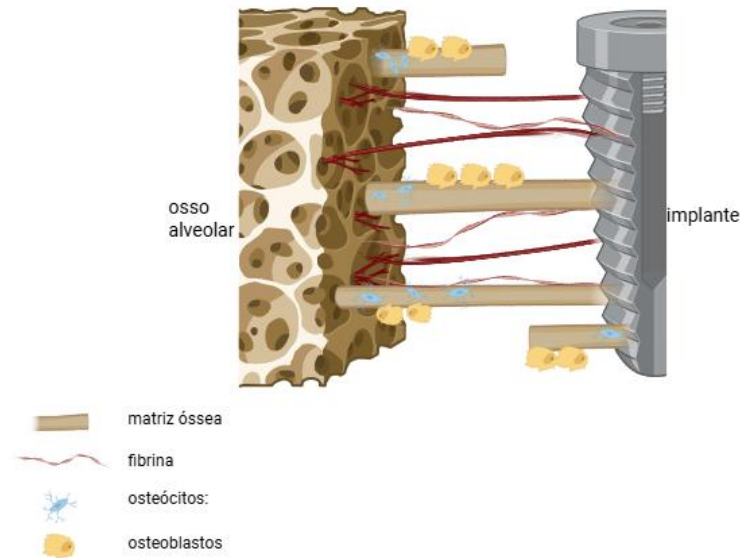


Figura 5: Fase de formação óssea

Os osteoblastos começam a mineralizar a matriz fibrilar desorganizada, formando osso imaturo em contacto com o implante. Com o tempo, organizam-se e formam um frente de mineralização na superfície do osso em direção ao implante. Esta frente substitui o osso imaturo por osso lamelar organizado e resistente. Figura criada com <https://www.biorender.com/>, adaptado de “Péri-implantites” de Lerebours & Jordana (2025)

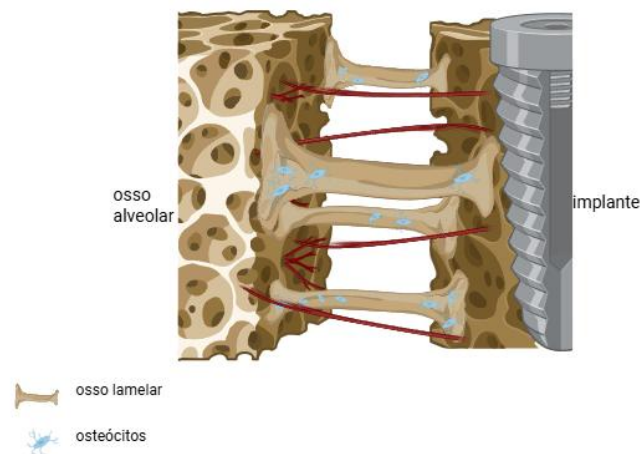


Figura 6: Fase de remodelação

O osso formado é remodelado, sendo substituído por osso lamelar maduro e bem organizado. Osteoclastos reabsorvem o tecido mineralizado neoformado em associação com osteoblastos, que preenchem os espaços resultantes. Figura criada com <https://www.biorender.com/>, adaptado de “Péri-implantites” de Lerebours & Jordana (2025)

Para uma osseointegração adequada, é necessário controlar de forma simultânea diversos fatores. Os principais determinantes do sucesso da osteointegração são:

1. A biocompatibilidade do material do implante utilizado
2. A natureza micro e macroscópica da superfície do implante
3. A superfície do implante (o material do implante deve ser rugoso para garantir um melhor contacto entre o osso e o implante)
4. A técnica cirúrgica
5. As condições de carga e o tempo de cicatrização
6. O estado do leito receptor e a qualidade óssea (Alagatu et al., 2022; Albrektsson et al., 2014)

O prognóstico de sucesso ou falha dos implantes depende também do estado geral de saúde do paciente, de medicações que possam influenciar a osseointegração e da saúde dos tecidos orais. Deve avaliar-se a quantidade de stress oclusal a que o implante será submetido em função normal. O planeamento da posição e do número de implantes é importante para a saúde protética a longo prazo, pois forças biomecânicas geradas na mastigação podem ser significativas (Qassadi et al., 2018).

Assim, a osseointegração é um processo fundamental para o sucesso dos implantes, baseado numa interação complexa entre a superfície do implante e o osso circundante, resultando numa integração estável e funcional da prótese. Contudo, a introdução de um corpo estranho: como um implante dentário; desencadeia inevitavelmente uma cascata de reações imunitárias nas primeiras horas após a cirurgia. Compreender o papel do sistema imunitário é essencial, pois a sua resposta imune inicial influencia a cicatrização óssea e o sucesso a longo prazo do implante. Torna-se, portanto, necessária uma revisão das respostas imunitárias envolvidas e uma análise dos mecanismos imunitários ativados após a colocação de um implante dentário.

2 Introdução à imunologia

2.1 Definição

O sistema imunitário corresponde ao conjunto de mecanismos de defesa do organismo, os quais mantêm a homeostasia e a integridade do meio interno. Distinguem-se três mecanismos interligados de imunidade: a **imunidade inata**, a **imunidade adaptativa** e as reações de hipersensibilidade (Sattler, 2017).

2.2 Sistema imunitário inato

A imunidade inata (natural ou nativa) é essencial na defesa do organismo contra os microrganismos nas primeiras horas ou nos primeiros dias após a infecção, antes que as respostas imunitárias adaptativas se desenvolvam. A imunidade inata baseia-se em mecanismos já presentes antes mesmo da infecção, capazes de reagir rapidamente aos microrganismos invasores (Abbas et al., 2020).

O sistema imunitário inato é considerado a primeira linha de defesa, conservada ao longo da evolução (Sattler, 2017). Envolve diferentes tipos de células fagocitárias, tais como macrófagos, monócitos, células dendríticas e neutrófilos, assim como proteínas, incluindo os sistemas do complemento e da coagulação (Yatim & Lakkis, 2015). A resposta imunitária inata permite a detecção e eliminação do não-próprio nocivo, sendo caracterizada por uma proteção imediata, de natureza não específica, e por uma memória de curta duração. Possui ainda a capacidade de ativar o sistema imunitário adaptativo através de células denominadas apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas (Sattler, 2017).

As células envolvidas na imunidade inata exprimem recetores chamados *pattern recognition receptors* (PRR), capazes de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) e a danos celulares, isto é, padrões moleculares associados a danos

(DAMP). Este reconhecimento permite a ativação de células como macrófagos, neutrófilos, monócitos e células dendríticas, facilitando a fagocitose e a destruição dos agentes patogénicos. Além disso, os linfócitos *Natural Killer* (NK) eliminam as células infetadas por citotoxicidade, enquanto o sistema do complemento opsoniza os agentes patogénicos e induz a lise celular (Delves, 2024).

2.3 Sistema imunitário adaptativo

Ao contrário da imunidade inata, outras respostas imunitárias são estimuladas pela exposição a agentes infecciosos e aumentam em intensidade e em capacidade defensiva a cada exposição sucessiva a um microrganismo específico. Como esta forma de imunidade se desenvolve em resposta à infeção e assim se adapta à mesma, é chamada de imunidade adaptativa (também conhecida como imunidade específica ou imunidade adquirida). O sistema imunitário adaptativo reconhece e reage a um grande número de substâncias microbianas e não microbianas, chamadas antígenos. Embora muitos agentes patogénicos tenham evoluído para resistir à resposta imunitária inata, as respostas imunitárias adaptativas, mais fortes e mais especializadas, são capazes de erradicar muitas dessas infeções (Abbas et al., 2020).

O sistema imunitário adaptativo é assegurado por células imunitárias chamadas linfócitos, subdivididos em linfócitos T, B e NK. Caracteriza-se por uma resposta mais prolongada e direcionada, alcançada através da expansão clonal, da diferenciação e da regulação, permitindo a aquisição de memória imunológica duradoura (Yatim & Lakkis, 2015).

Os linfócitos exprimem recetores de superfície. Nos linfócitos B, os recetores de superfície são anticorpos, também designados recetores de células B (BCR). Nos linfócitos T, os recetores de superfície são os recetores de células T (TCR). Os BCR reconhecem principalmente antígenos intactos, enquanto os TCR reconhecem fragmentos peptídicos apresentados por moléculas do Complexo Maior de

Histocompatibilidade (CMH) na superfície das células apresentadoras de antígenos (CD Genomics, 2024).

O encontro com antígenos e fragmentos peptídicos ativa os linfócitos e induz a sua proliferação e diferenciação em subpopulações especializadas (Yatim & Lakkis, 2015).

Assim, podem distinguir-se dois tipos diferentes de imunidade adaptativa: a humoral e a celular.

A imunidade humoral é mediada pelos linfócitos B. Quando ativados, os linfócitos B transformam-se em plasmócitos ou linfócitos B memória. Os plasmócitos produzem anticorpos específicos do antígeno, que neutralizam os agentes patogénicos e facilitam a sua fagocitose. Os linfócitos B memória permitem uma resposta rápida e amplificada numa reexposição ao mesmo antígeno (Delves, 2024).

A imunidade celular é mediada pelos linfócitos T. Após a ativação, estes diferenciam-se em subpopulações:

- Linfócitos T citotóxicos (CD8⁺): destroem células infetadas ou tumorais através da libertação de citocinas.
- Linfócitos T auxiliares (CD4⁺): regulam e coordenam a resposta imunitária através da secreção de citocinas.
- Linfócitos T memória: garantem proteção a longo prazo (Yatim & Lakkis, 2015).

2.4 Reação alérgica e hipersensibilidade

O termo « alergia » ou « hipersensibilidade » define um conjunto de manifestações clínicas relacionadas com uma resposta imunitária específica excessiva e/ou desajustada, que ocorre apenas num número limitado de indivíduos. Está associada a uma resposta anormal do organismo à introdução de um antígeno, denominado alérgeno (uma substância não tóxica que provoca uma resposta imunitária específica). As reações de hipersensibilidade são induzidas por interações celulares que originam a libertação de mediadores químicos e resultam em lesões teciduais.

A hipersensibilidade não se manifesta no primeiro contacto com o alérgeno, mas somente nos contactos subsequentes. As manifestações clínicas da hipersensibilidade são variadas, dando origem a uma classificação proposta por Gell e Coombs, baseada na rapidez da reação e no mecanismo envolvido (Sheikh, 2018).

Neste trabalho, serão abordadas apenas as hipersensibilidades dos tipos I e IV, pois são as mais frequentemente implicadas nas reações a implantes dentários.

2.4.1 Hipersensibilidade imediata, tipo I

Trata-se de uma reação imunitária humoral, mediada por anticorpos, em particular as imunoglobulinas E (IgE). Desenvolve-se em duas fases :

- Fase de sensibilização (assintomática):

No primeiro contacto com o alérgeno, este é captado por células apresentadoras de antígeno (CPA), que o apresentam sob forma de peptídeos aos linfócitos T nos órgãos linfoides. Estes linfócitos T ativam-se, cooperam com os linfócitos B e promovem a produção de IgE sob a influência de citocinas como IL-4 e IL-13.

As IgE produzidas ligam-se depois aos recetores presentes nos mastócitos (nos tecidos) e nos basófilos (no sangue), o que prepara o organismo para reagir a um contacto subsequente.

- Fase de expressão (sintomática):

Num novo contacto, o alérgeno liga-se às IgE presentes na superfície das células efectoras, desencadeando a sua ativação. Isto provoca:

- a libertação de mediadores pré-formados, como a histamina (desgranulação);
- a produção de mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos);
- a síntese de citocinas e outros fatores pró-inflamatórios.

Estes mediadores são responsáveis pelos sintomas da reação alérgica (Sheikh, 2018).

2.4.2 Hipersensibilidade retardada, tipo IV

A hipersensibilidade do tipo IV (retardada) é uma reação imunitária mediada por células, dependente dos linfócitos T sensibilizados. Surge mais de 24 horas após a exposição a um antígeno, geralmente não circulante, apresentado na superfície celular. Divide-se também em duas fases:

- Fase de sensibilização (assintomática):

Um produto sensibilizante exógeno, frequentemente um hapteno (ou seja, uma substância de pequena dimensão não imunogénica por si só) penetra no organismo e liga-se a proteínas para formar complexos antigénicos. Estes são captados pelas células de Langerhans, que os apresentam aos linfócitos T (CD4 e CD8) nos gânglios linfáticos. Isso conduz à formação de linfócitos efetores, incluindo linfócitos T auxiliares do tipo 1 (T Helper 1 (Th1)) e linfócitos T citotóxicos (LTc), bem como de linfócitos de memória. Esta fase pode durar de alguns dias a vários anos.

- Fase de revelação (sintomática):

Num novo contacto com o hapteno, os queratinócitos ativados libertam quimiocinas que atraem os linfócitos T sensibilizados para a pele.

- Os linfócitos T citotóxicos (LTc) destroem as células portadoras do antígeno pela via perforina-granzima.
- Os linfócitos T auxiliares (Th1) secretam citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e a IL-1, que intensificam a resposta inflamatória, recrutam monócitos/macrófagos e promovem a migração das células imunitárias para o local.

As lesões cutâneas resultam da infiltração progressiva da derme e da epiderme por células mononucleares (Sheikh, 2018).

Depois de rever os princípios do funcionamento e os principais componentes do sistema imunitário, é agora pertinente analisar a forma como este reage à colocação de um implante dentário. A introdução de um material no tecido oral desencadeia uma resposta imunitária complexa, e a análise dessa resposta permite compreender melhor as condições biológicas que asseguram a manutenção do implante a longo prazo.

3 Mecanismos imunológicos após a colocação de implantes

Tem sido sugerido que a osseointegração é um processo imunitário, conduzindo à formação de osso em torno da superfície do implante; em vez de ser apenas uma resposta óssea passiva (Amengual-Peñafiel et al., 2021).

De facto, um implante dentário é um corpo estranho e pode provocar uma reação de tipo corpo estranho, caracterizada pela formação de um tecido ósseo de demarcação e por uma inflamação crónica nos tecidos adjacentes (Albrektsson et al., 2019).

A série de eventos do hospedeiro após a introdução de um material nos tecidos é reconhecida como uma reação de corpo estranho (FBR) (Trindade et al., 2019).

Presume-se atualmente que o FBR se inicia por uma reação imunitária inespecífica, começando com a ativação do sistema complemento inato e envolvendo predominantemente monócitos/macrófagos (Trindade et al., 2016). Subsequentemente, caracteriza-se por uma resposta inflamatória crônica que envolve tanto a imunidade inata quanto a adaptativa (Albrektsson et al., 2014).

3.1 Processo ósteoimunológico

Quando se respeitam os fatores relacionados com o implante, o paciente e o clínico, verifica-se que a reação do tipo FBR segue uma sequência bem definida de eventos. Esta sequência pode ser dividida em cinco fases recorrentes:

- Formação de uma matriz provisória na superfície do biomaterial
- Inflamação aguda (envolvendo mastócitos e granulócitos)
- Inflamação crônica (envolvendo macrófagos, linfócitos e células gigantes)
- Formação de células gigantes de corpo estranho (FBGC)
- Encapsulamento fibroso (fibrose peri-implantar)

3.1.1 Formação de uma matriz provisória na superfície do material

Durante a inserção do implante, a preparação cirúrgica provoca a ruptura de vasos sanguíneos e destruição de tecido ósseo local (Albrektsson et al., 2014).

A superfície do implante de titânio induz a adsorção de proteínas plasmáticas, formando uma matriz provisória. Como ilustrado na figura 7, esta matriz converte-se, num coágulo (trombo) composto principalmente de fibrina. A composição dessa matriz

provisória e do trombo depende, da composição do plasma sanguíneo e das propriedades físico-químicas da superfície do biomaterial. As células imunocompetentes que posteriormente interagem com o implante contactam primeiramente com a matriz provisória, e não diretamente a superfície do implante; daí a importância da composição dessa matriz para os eventos subsequentes (Klopfleisch & Jung, 2017).

A matriz provisória contém e liberta vários quimioatraentes, citocinas e fatores de crescimento, ativando as cascatas de coagulação e complemento (Trindade et al., 2016).

Este fenómeno leva ao desenvolvimento de uma zona de necrose periférica, à ativação da fibrinólise e ao início de uma resposta inflamatória aguda (Albrektsson et al., 2014).

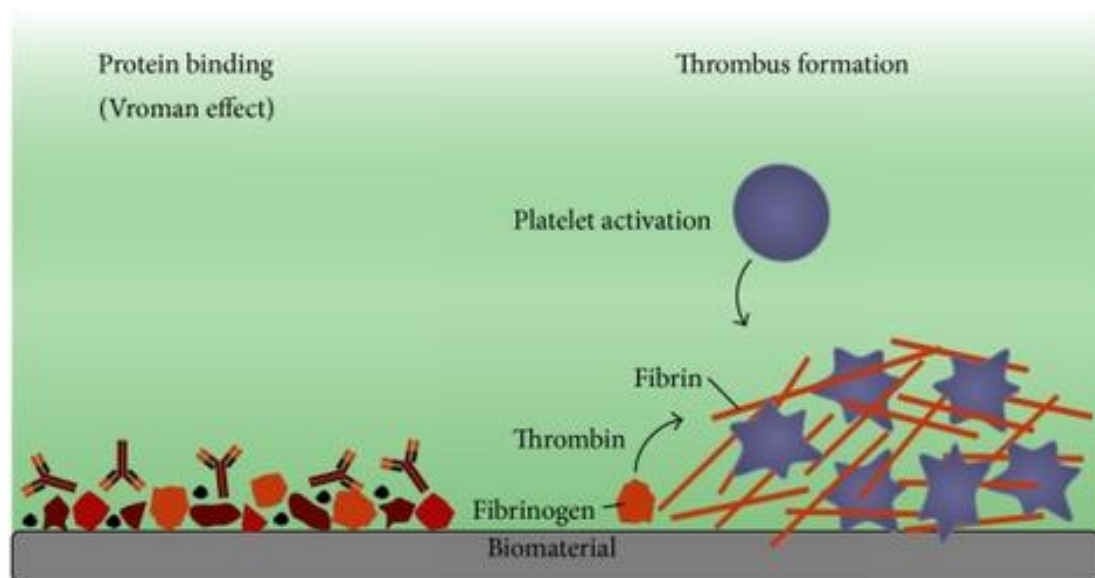


Figura 7: Fase de formação de uma matriz provisória na superfície do material

Imediatamente após a implantação, proteínas sanguíneas são adsovidas e iniciam a formação de um trombo, que actua como matriz provisória rica em fatores de recrutamento de leucócitos. Figura reproduzida de “Innate Immunity and Biomaterials at the Nexus: Friends or Foes” de Christo et al. (2015)

3.1.2 Inflamação aguda (mastócitos e granulócitos)

Caracteriza-se pela infiltração de leucócitos polimorfonucleares (PMN) e ativação de mastócitos no local do implante. Trata-se de uma reação de curta duração, que pode evoluir para uma inflamação crónica caso o estímulo persista (Klopfleisch & Jung, 2017).

3.1.3 Inflamação crónica (macrófagos, linfócitos e células gigantes)

A lesão inflamatória passa a ser mediada principalmente por células do sistema imunitário inato (macrófagos, células dendríticas, mastócitos, neutrófilos) e também adaptativo (linfócitos) (Baseri et al., 2020). Como ilustrado na figura 8, numa fase inicial, neutrófilos e monócitos são recrutados para o local. Os monócitos diferenciam-se em macrófagos, que assumem o controlo da resposta imune (Trindade et al., 2016).

Papel central dos macrófagos:

Os macrófagos são considerados células-chave na iniciação, manutenção e resolução da resposta do hospedeiro contra biomateriais implantados (Klopfleisch & Jung, 2017).

Os macrófagos são células fagocíticas da imunidade inata, vitais na homeostasia e na defesa contra patógenos. A investigação recente tem enfatizado a polarização funcional dos macrófagos em fenótipos distintos conforme os sinais do microambiente (Luo et al., 2024).

Os macrófagos desempenham um papel importante e central na homeostasia óssea e nas interações osso-biomaterial. Recentemente, foi levantada a hipótese da existência de um subconjunto especial de macrófagos, chamados macrófagos osteais ou osteomacs.

Estes teriam um papel central no destino da osseointegração dos implantes. Os osteomacs atuam como células de vigilância imunitária no seu microambiente. Quando um biomaterial, como um implante dentário, é inserido por via transmucosa no osso alveolar, ocorre uma acumulação rápida de macrófagos na superfície do implante (Insua et al., 2017).

No início da inflamação, os macrófagos são as principais células fagocitárias ativas. Sua característica mais notável é o duplo papel que desempenham na resposta inflamatória (Baseri et al., 2020).

Foram identificados dois fenótipos principais de ativação dos macrófagos: M1 (clássica/pro-inflamatória) e M2 (alternativa/anti-inflamatória). Macrófagos M1 atuam principalmente de forma pró-inflamatória e fagocítica, enquanto macrófagos M2 contribuem para reparação tecidual e cicatrização (Trindade et al., 2016). Consoante os sinais de ativação recebidos, os macrófagos podem modificar seu perfil de expressão genética, polarizando-se para subtipos M1 ou M2 (Delves, 2024).

Durante a inflamação crónica que ocorre no FBR, os macrófagos exercem um duplo papel: ao mesmo tempo em que produzem mediadores inflamatórios, também regulam a cicatrização (Albrektsson et al., 2019).

Os macrófagos M1 (ativados classicamente) caracterizam-se pela síntese de citocinas como interleucinas (IL) IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α . Em contraste, os macrófagos M2 (ativados alternativamente) são induzidos por IL-4 e IL-13 e secretam as citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) (Christo et al., 2015; Klopffleisch & Jung, 2017).

A plasticidade e a polarização dos macrófagos no contexto da osseointegração ainda são pouco estudadas. Fretwurst et al. (2016) observaram predomínio de macrófagos M1 em pacientes com peri-implantite. Além disso, Wang et al. (2019) demonstraram

correlação positiva entre perda óssea peri-implantar e presença de macrófagos M1. Assim, supõe-se que o recrutamento predominante de macrófagos pro-inflamatórios (M1) possa contribuir para perda óssea peri-implantar; estes macrófagos secretam mediadores inflamatórios e estimulam a osteoclastogênese, exacerbando a osteólise. Por outro lado, vários estudos indicam que presença de macrófagos M2 nos tecidos peri-implantares associa-se a menor inflamação, melhor cicatrização e osseointegração bem-sucedida (Baseri et al., 2020). Sugeriu-se que a acumulação controlada de macrófagos poderia favorecer a osseointegração estimulando a formação óssea. Baseri et al. (2020) concluíram que os macrófagos podem ter um papel duplo: levar o implante ao fracasso ou ao sucesso. Enquanto macrófagos M2 favoreceriam osseointegração e cicatrização eficaz, macrófagos M1 poderiam exacerbar a inflamação e acelerar a osteólise, conduzindo ao fracasso do implante dentário.

Participação dos linfócitos T:

Linfócitos também são encontrados na vizinhança de biomateriais implantados durante a fase crônica do FBR (Klopfleisch & Jung, 2017). Trindade et al. (2018), demonstraram ativação de linfócitos T CD4⁺ ao redor de implantes de titânio no 10 dias pós-implantação, enquanto o fenótipo dos linfócitos T CD8⁺ permanecia suprimido. Estes resultados evidenciam a participação de linfócitos T na cicatrização óssea ao redor de biomateriais, embora permaneça incerto se se trata exclusivamente de resposta inata ou também adaptativa (Trindade et al., 2018).

Os linfócitos presentes no local são predominantemente do subtipo CD4⁺ e secretam citocinas como IL-4 e IL-13, capazes de induzir polarização de macrófagos para fenótipo M2 e estimular a formação de FBGC (Klopfleisch & Jung, 2017).

Participação dos mastócitos:

Os mastócitos são consistentemente identificados junto ao local do implante, mostrando desgranulação e secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias. Contudo, seu papel exato no FBR ainda não foi completamente elucidado. (Christo et al., 2015)

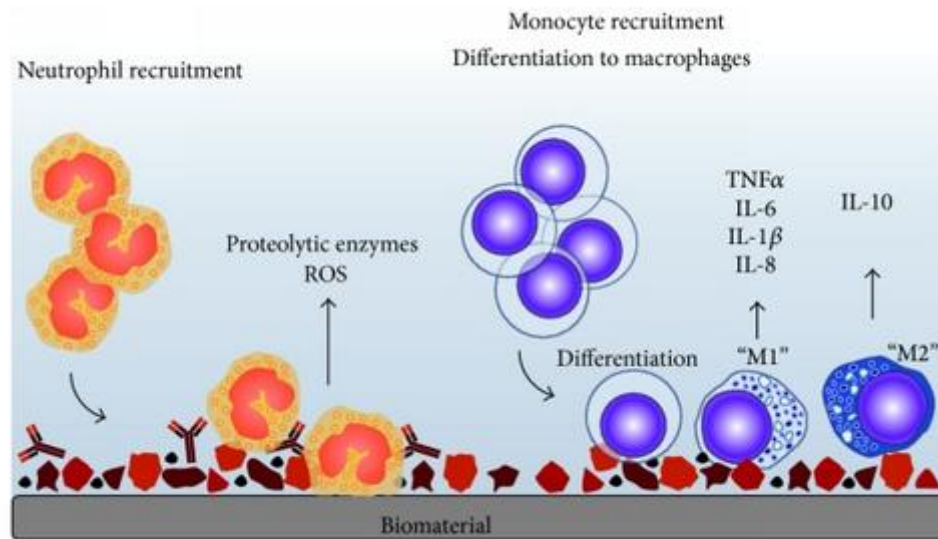


Figura 8: Fases de inflamação aguda e crônica

Neutrófilos são recrutados e tentam degradar o biomaterial. Monócitos chegam e maturam em macrófagos, os quais sofrem polarização de fenótipo M1 para M2, eventualmente esgotando sua capacidade fagocítica. Figura reproduzida de “Innate Immunity and Biomaterials at the Nexus: Friends or Foes” de Christo et al. (2015)

3.1.4 Formação das células gigantes de corpo estranho (FBGCs)

A formação das FBGCs é considerada uma característica marcante do FBR, distinguindo-o da inflamação crônica convencional. Ocorre quando há fagocitose frustrada; isto é, quando macrófagos não conseguem ingerir um material demasiado volumoso. Nesses casos, vários macrófagos fundem-se para formar FBGCs em tentativa de aumentar a capacidade fagocitária e evitar apoptose (Christo et al., 2015). Como ilustrado na figura 11, a formação das FBGCs é induzida por citocinas IL-4 e IL-13, secretadas por linfócitos T CD4⁺ ativados e por mastócitos presentes no sítio (Klopfleisch & Jung, 2017)

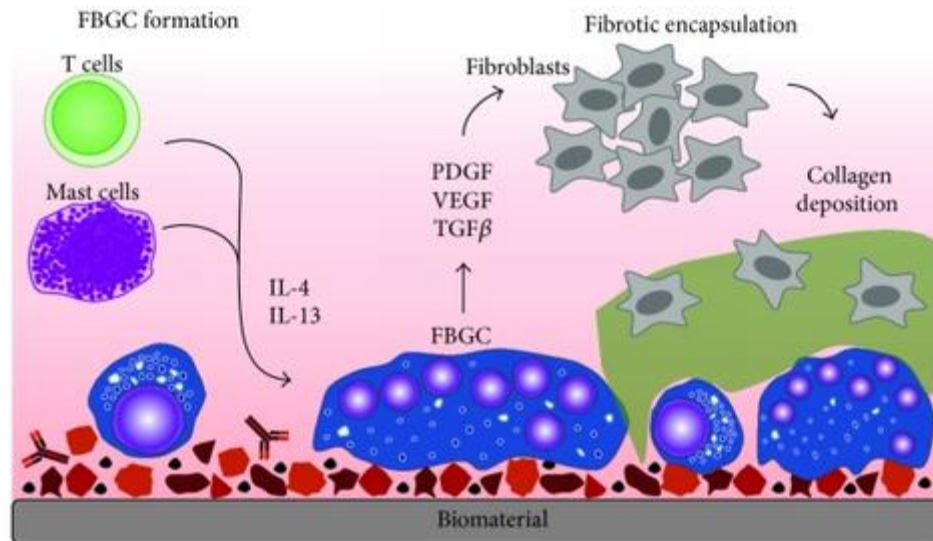


Figura 9: Fases de formação de FBGC e do encapsulamento fibroso

Células imunitárias adaptativas (linfócitos T, mastócitos) são recrutadas e secretam citocinas que promovem a formação de FBGCs. FBGCs por sua vez secretam fatores de recrutamento de fibroblastos, levando à sua ativação e deposição de colagénio. Forma-se enfim uma cápsula ao redor do biomaterial, evitando interação adicional com o tecido hospedeiro.. Figura reproduzida de “Innate Immunity and Biomaterials at the Nexus: Friends or Foes” de Christo et al. (2015)

3.1.5 Encapsulamento fibroso (fibrose peri-implantar)

A ação coordenada das células imunitárias desencadeia vias de reparo que buscam isolar o biomaterial do tecido hospedeiro através de encapsulamento fibroso (Christo et al., 2015). Macrófagos e outras células imunes libertam fatores pró-fibróticos (como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o TGF-β) que ativam e atraem fibroblastos e células endoteliais para a superfície do biomaterial. Os fibroblastos depositam colagénio e outras proteínas da matriz extracelular, formando um tecido de granulação ao redor do implante, numa tentativa de reparar o tecido lesado.

Esse tecido de granulação amadurece e origina um encapsulamento fibroso periférico em torno do biomaterial (Klopfleisch & Jung, 2017). O encapsulamento fibroso maduro difere de tecido mole saudável, apresentando inervação e vascularização escassas

e baixa densidade celular como ilustrado na figura 9 (Albrektsson et al., 2019; Trindade et al., 2016).

Após a formação da cápsula fibrosa, a resposta inflamatória tende a desaparecer, desde que não haja infecção concomitante (Christo et al., 2015).

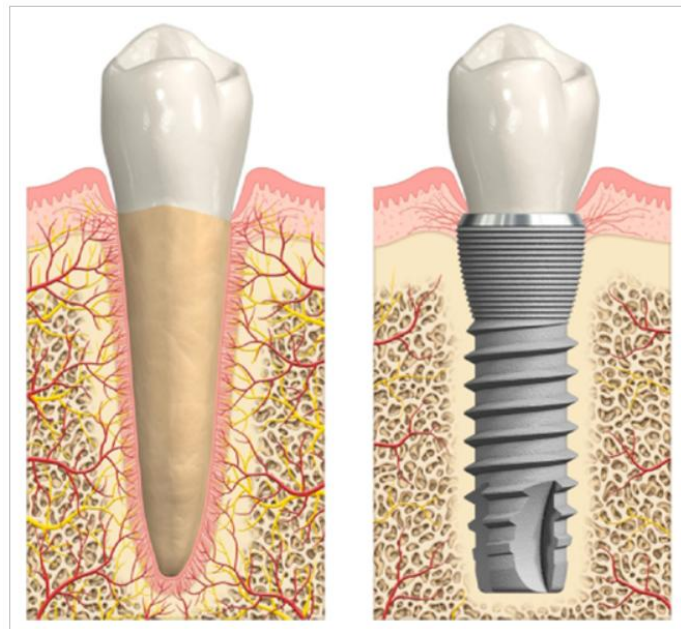


Figura 10: Ancoragem óssea de dente natural vs implante dentário

O dente está ancorado por um LPD com rica inervação e vascularização, enquanto está ancorado diretamente no osso que apresenta inervação e fluxo sanguíneo muito reduzido. Figura reproduzida de “Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction?” de Albrektsson et al. (2014)

Desse modo, a polarização dos macrófagos, a formação de FBGC e a subsequente interação destas com as BMSC são essenciais para a regeneração óssea e interação funcional dos implantes; embora os mecanismos subjacentes permanecem obscuros (Zhao et al., 2023).

Como ilustrado na figura 10, teoricamente, um implante osseointegrado pode ser visto como resultado de uma resposta a corpo estranho ligeiramente crónica, podendo evoluir por dois caminhos:

- a obtenção do equilíbrio do corpo estranho (FBE = *foreign body equilibrium*), caracterizado por um estado estacionário no osso, caracterizado apenas por uma discreta inflamação crónica de baixo grau. (Trindade et al., 2016). Quando se atinge o FBE, observa-se um equilíbrio fenotípico M1/M2 nos macrófagos (Trindade et al., 2019).
- ou a progressão para um desequilíbrio precoce; situação em que a reabsorção óssea passa a predominar sobre a formação óssea e o estado inflamatório crónico se intensifica (Albrektsson et al., 2014). Este desequilíbrio podendo conduzir a uma perda óssea peri-implantar a longo prazo (Trindade et al., 2016).

Se o FBE se mantiver, o implante encapsulado por osso tende a ser revestido por uma camada óssea cada vez mais espessa, sobretudo na região da crista óssea, atingindo aquilo que se define como osseointegração (Albrektsson et al., 2014). Nesta teoria, portanto, a osseointegração seria o resultado de um FBR que, a longo prazo, alcança um FBE permitindo a função prolongada dos implantes (Trindade et al., 2019).

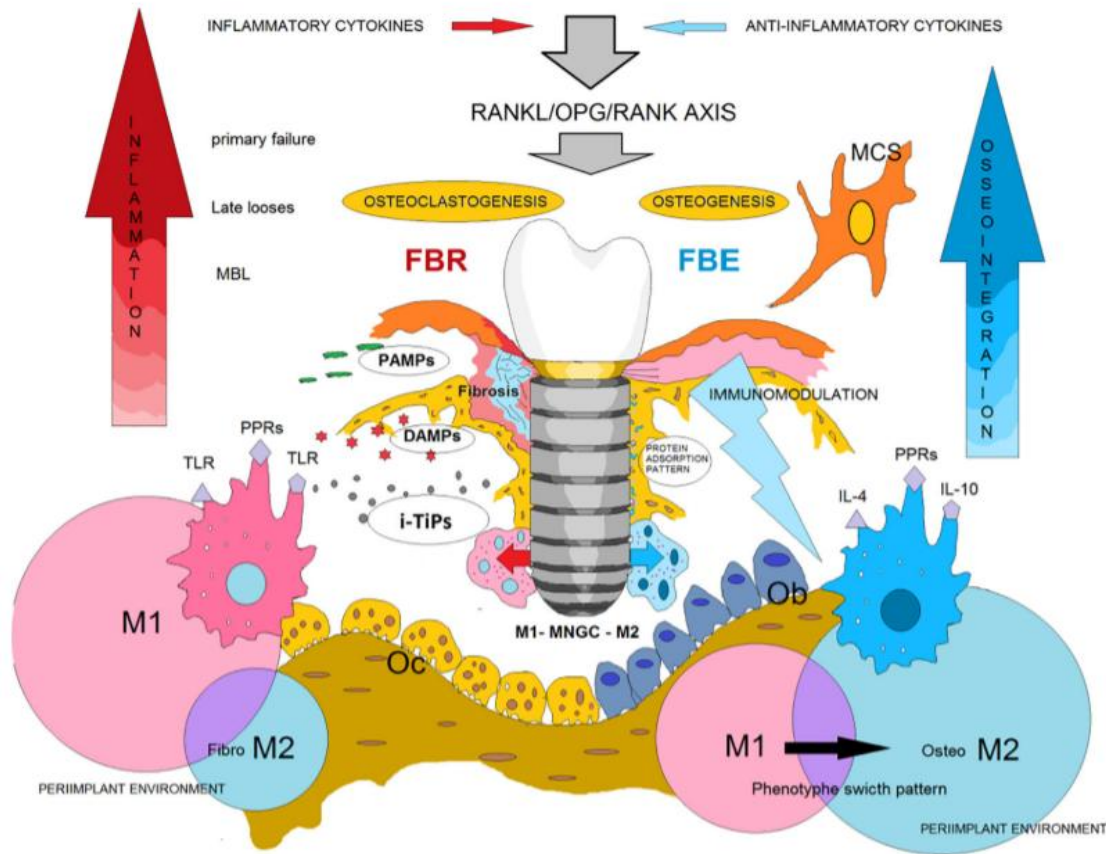


Figura 11: Papel de macrófagos M1/M2 e eixo RANK/RANKL/OPG no FBR e FBE

À direita, um ambiente anti-inflamatório dominado por macrófagos M2 favorece a osteogênese, imunomodulação e osseointegração. À esquerda, um ambiente inflamatório dominado por macrófagos M1; estimulado por PAMPs, DAMPs e partículas de titânio; leva a resposta pró-inflamatória excessiva, osteoclastogênese e reabsorção óssea. A transição de fenótipo M1 para M2 é crucial para assegurar tolerância imunitária ao implante. O equilíbrio entre citocinas pró- e anti-inflamatórias regula o destino da interface implante-osso. Figura reproduzida de “Osteoimmune regulation underlies oral implant osseointegration and its perturbation” Albrektsson et al. (2023).

Em contrapartida, isolamento do implante por fibrose muitas vezes compromete sua função, pois uma cápsula fibrosa espessa pode prejudicar mecanismos de bio-deteção, causar dor, cortar o suprimento vascular local e, a longo prazo, levar à falência do dispositivo (Noskovicova et al., 2021).

Nos últimos anos, contudo, questionou-se se a perda do implante estaria diretamente associada à formação da cápsula fibrosa. Por exemplo, FBGCs antes eram consideradas marcadores de mau prognóstico (indicando encapsulamento fibroso), mas já foram observadas em torno de implantes osseointegrados e apresentam fenótipo

semelhante a macrófagos M2, secretando fatores que potencialmente favorecem a cicatrização tecidual (Zhao et al., 2023).

Além disso, demonstrou-se que a ausência de células multinucleadas (osteoclastos e FBGCs) resultantes da resposta do hospedeiro impede a formação óssea ectópica, sugerindo seu papel necessário na regeneração óssea (Zhao et al., 2023).

Existem casos em que um implante encapsulado por fibrose permanece funcional por muito tempo sem sinais clínicos de perda. É importante diferenciar o encapsulamento fibroso da osseointegração: na osseointegração há contacto direto osso-implante, com ancoragem biológica e estabilidade duradoura; já no encapsulamento fibroso não há ligação mecânica direta entre osso e implante. Um implante encapsulado em fibrose pode manter-se mecanicamente estável, sem inflamação crônica ativa e sem perda óssea marginal progressiva; mas essa situação é rara e não corresponde ao objetivo clínico ideal (Noskovicova et al., 2021).

Para uma melhor compreensão dos processos descritos, a Figura 12 ilustra de forma esquemática recapitulativo a sequência de eventos associados à FBR.

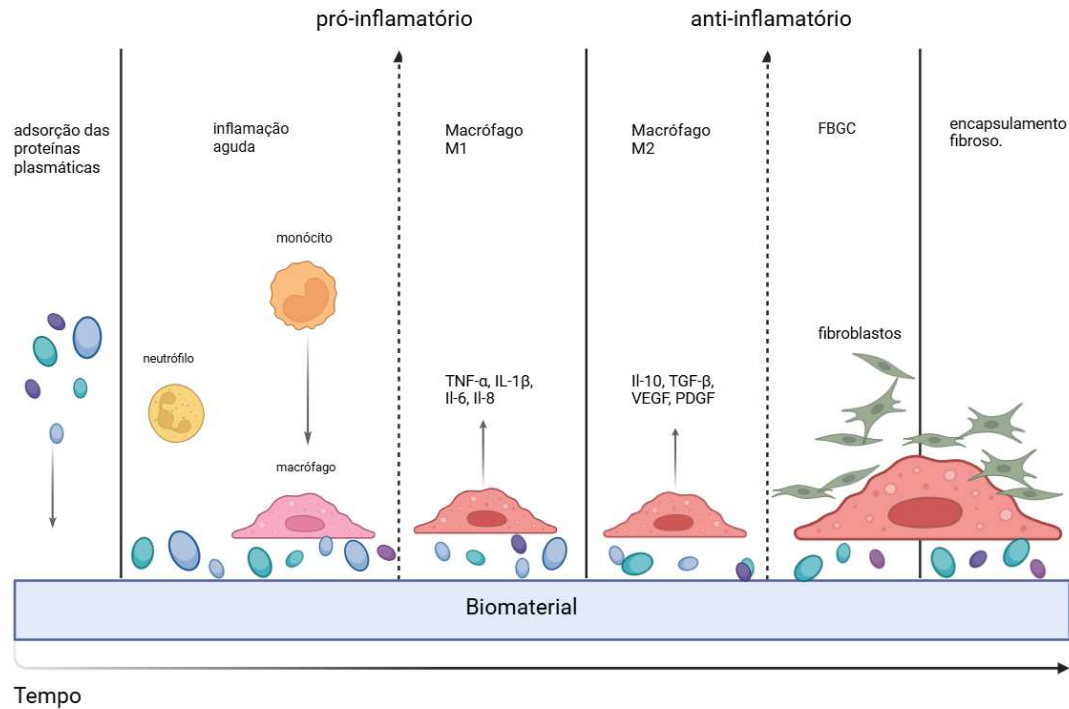


Figura 12: Esquema do FBR

A resposta ao corpo estranho inicia-se com adsorção de proteínas na superfície do biomaterial. Esta camada adsorvida facilita a adesão dos monócitos, que depois se diferenciam em macrófagos ativados classicamente (M1). Macrófagos M1 secretam citocinas pró-inflamatórias, tais como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 e proteína inflamatória de macrófagos-1 (MIP-1). Sob a influência de citocina do tipo M2, IL-4 ou a IL-13 , macrófagos M1 mudam de fenótipo para macrófagos alternativamente ativados (M2). Os macrófagos M2 libertam citocinas anti-inflamatórias e reguladoras (IL-10 , IL-4 , IL-13 e $\text{TGF-}\beta$). A produção sustentada destas citocinas promove fusão de macrófagos em FBGC, estimula adesão e proliferação de fibroblastos, e leva ao depósito de colagénio, resultando na formação do encapsulamento fibroso, predominantemente avascular. . Figura criada com <https://www.biorender.com/>, adaptado de “Mitigating the foreign body response through ‘immune-instructive’ biomaterials” de Kämmerling et al. (2021)

Se a resposta imunitária inicial desempenha um papel essencial no sucesso da osseointegração, em certos casos ela pode tornar-se desfavorável. Quando a resposta é excessiva, desequilibrada ou mal regulada, pode contribuir para complicações inflamatórias ou degradação progressiva dos tecidos ao redor do implante. É portanto crucial identificar os fatores imunitários que podem estar envolvidos na perda do implante.

4 Fatores imunológicos responsáveis pela perda

4.1 Definição da perda

Define-se a perda de um implante dentário como a situação clínica em que o implante apresenta prognóstico desfavorável. Clinicamente, pode manifestar-se por mobilidade do implante, perda progressiva do suporte ósseo e até fratura do implante (Baseri et al., 2020).

Considerando a teoria em que a colocação de um biomaterial é percebida pelo organismo como um FBR e a osseointegração corresponde a um FBE (ligeira inflamação crónica controlada), a perda do implante relaciona-se com um desequilíbrio dessa reação (Albrektsson et al., 2014).

A principal manifestação clínica do comprometimento de um implante é a perda óssea marginal (MBL), caracterizada por reabsorção progressiva do osso em torno do implante que, a longo prazo, pode levar à perda total do implante (Amengual-Peñafiel et al., 2021). Complicações como descolamento asséptico, peri-implantite e reação alérgica/hipersensibilidade podem induzir um desequilíbrio imunológico, favorecendo a perda óssea marginal e, eventualmente, a perda do implante (Baseri et al., 2020).

4.2 Perda óssea marginal (MBL)

A MBL observada no primeiro ano após a colocação do implante é geralmente interpretada como parte da remodelação óssea normal decorrente do trauma cirúrgico (Albrektsson et al., 2016). Na maioria dos casos, esta reabsorção inicial é moderada e integra-se na resposta adaptativa normal à cicatrização e carga funcional, não ameaçando a estabilidade do implante nem servindo para prever perdas subsequentes do nível ósseo. Contudo, noutros casos, pode ocorrer uma perda óssea mais acelerada que compromete a sobrevivência a longo prazo do implante (Albrektsson et al., 2014).

Segundo Albrektsson (2019), a MBL deve ser considerada uma complicação do tratamento, (isto é, uma condição) e não uma doença em si. A MBL ao redor do implante resulta de diferentes reações teciduais associadas à resposta de corpo estranho; e não está principalmente relacionada a processos infecciosos mediados por biofilme, ao contrário do que se pensava anteriormente (Albrektsson et al., 2014).

Em suma, a MBL é causada por aumento local da atividade de reabsorção óssea e/ou redução da formação óssea. A reabsorção inicial seria uma reação ao trauma do tratamento, e não um processo patológico; embora possa ser agravada por certos fatores que também contribuem para o desenvolvimento da peri-implantite (Anitua et al., 2023). Propôs-se inclusive a hipótese de um mecanismo de descolamento asséptico como causa da MBL, constituindo uma razão comum para a perda secundária de implantes (Albrektsson et al., 2019).

4.3 Descolamento asséptico

Aplicando o conceito de FBR à perda óssea peri-implantar, admite-se a existência de um ambiente fechado no sítio peri-implantar denominado descolamento asséptico, por oposição às situações abertas à cavidade oral onde proliferam microrganismos (Trindade et al., 2016). No entanto, Trindade et al., (2016) argumentam ser perfeitamente possível que até mesmo a perda óssea em implantes orais se inicie predominantemente por um mecanismo asséptico, e não por processo infeccioso.

O descolamento asséptico é, de fato, apontado como causa mais comum de perda secundária de implantes dentários, estando relacionado à ativação do sistema imunitário inato e adaptativo. Clinicamente, manifesta-se por perda óssea progressiva a partir da porção superior do implante (a região crestal, onde o contacto osso-implante é mais íntimo), progredindo ao longo do corpo do implante (Albrektsson et al., 2019).

Importante frisar que a hipótese de descolamento asséptico como causa primária da MBL ao redor de implantes não exclui que, em alguns casos, possa haver MBL de origem bacteriana (Trindade et al., 2016).

4.4 Descolamento séptico

Infecções bacterianas peri-implantares também ocorrem, embora em número muito inferior aos descolamentos (Albrektsson et al., 2019). Nessas infecções distinguem-se duas condições de etiologia bacteriana: a mucosite e a peri-implantite.

4.4.1 Mucosite

Um estudo multicêntrico (Apaza-Bedoya et al., 2024) relatou uma prevalência da mucosite peri-implantar de 49,5% entre os doentes avaliados. A mucosite peri-implantar é definida como uma inflamação reversível dos tecidos moles em torno de um implante funcional (Renvert et al., 2018). Caracteriza-se por hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem igual ou superior a 4 mm e ausência de perda óssea (Albrektsson et al., 2019). A principal causa da mucosite é a acumulação de biofilme bacteriano à volta do implante (Renvert et al., 2018).

Estudos demonstraram uma clara relação de causa e efeito entre a acumulação de biofilmes bacterianos na superfície de implantes dentários de titânio e o desenvolvimento de resposta inflamatória nos tecidos adjacentes. Trata-se de uma condição reversível; portanto, o tratamento da mucosite consiste na remoção adequada do biofilme para permitir a resolução da inflamação.

A mucosite representa o primeiro estágio de uma resposta inflamatória que, se não for tratada e persistir, pode desequilibrar a homeostasia imunológica local e favorecer o desenvolvimento de complicações mais graves, como a peri-implantite (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018).

4.4.2 Peri-implantite

Apesar da variabilidade das definições clínicas encontradas na literatura, o estudo de Diaz et al., (2022) estimou a prevalência da peri-implantite em 19,53% dos pacientes e 12,53% dos implantes.

A peri-implantite caracteriza-se como uma condição patológica inflamatória destrutiva, de etiologia polimicrobiana, que afeta tecidos moles e duros em torno do implante, provocando perda óssea peri-implantar progressiva, formação de bolsa peri-implantar e inflamação dos tecidos circundantes (Berglundh et al., 2018). Clinicamente, manifesta-se por hemorragia e/ou supuração à sondagem, profundidade de sondagem igual ou superior a 6 mm e perda óssea radiográfica igual ou superior a 3 mm (Renvert et al., 2018).

É reconhecido que os fatores de risco e os elementos associados ao aparecimento e progressão da peri-implantite não são totalmente compreendidos. Diversos fatores não relacionados diretamente com o biofilme, têm sido propostos como potenciais contribuintes para a etiologia da peri-implantite; por exemplo: a presença de mucosa queratinizada peri-implantar insuficiente, a libertação de partículas de titânio, a necrose óssea por compressão, o sobreaquecimento durante a osteotomia, micromovimentos excessivos e biocorrosão. No entanto, a influência exata de cada um destes fatores permanece incerta. Por outro lado, estudos observacionais demonstraram de forma consistente que pacientes com controlo deficiente do biofilme apresentam maior risco significativamente maior de desenvolver peri-implantite. Além disso, o tratamento da peri-implantite com estratégias anti-infecciosas tem-se mostrado eficaz na redução da inflamação dos tecidos moles peri-implantares e na contenção da progressão da doença (Ivanovski et al., 2022).

O protocolo de tratamento da peri-implantite inclui, inicialmente, uma fase não cirúrgica, destinada a reduzir ao máximo o biofilme bacteriano por meio de instrumentação supra- e subgengival. Após a reavaliação da resposta a essa terapia não cirúrgica, caso persistam sinais clínicos de infecção, recomenda-se avançar para tratamento cirúrgico (Berglundh et al., 2018).

Embora o aparecimento de peri-implantite represente uma complicação severa, um tratamento atempado e bem-sucedido pode restaurar o FBE em torno do implante. Contudo, na maioria dos casos, mesmo travando-se a progressão da peri-implantite, o osso perdido não é totalmente regenerado. Esta situação clínica foi recentemente definida como “saúde peri-implantar com suporte implantário reduzido” (Ravidà et al., 2020).

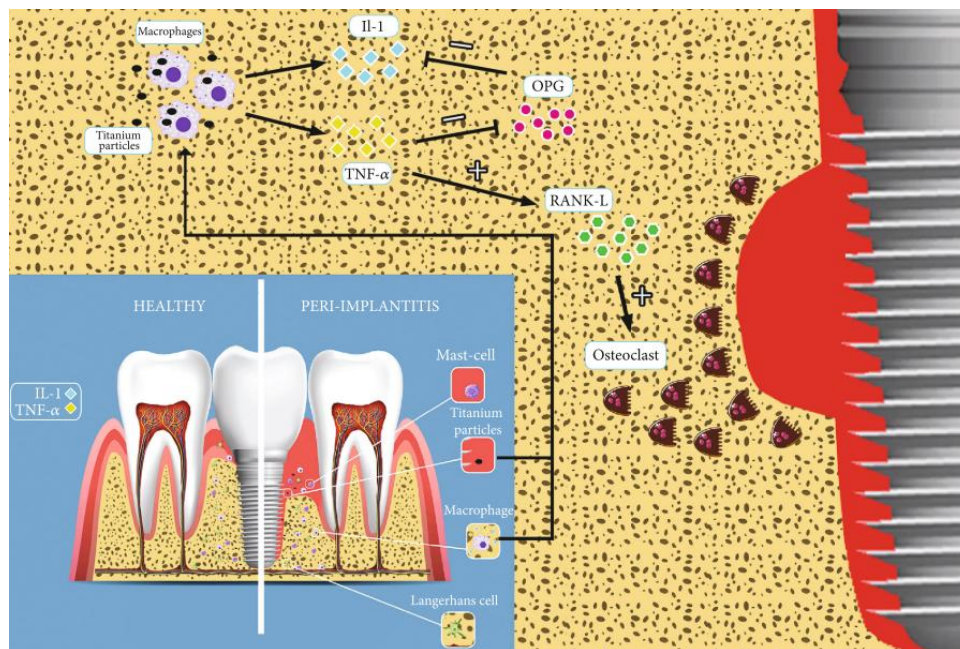


Figura 13: Diferenças entre o ambiente imunológico em torno de um implante saudável e um sítio com peri-implantite

Na peri-implantite, a presença de partículas de titânio libertadas pelo implante estimula a ativação de macrófagos e mastócitos, levando à libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 e o TNF- α . Estes mediadores promovem a expressão de RANKL, que por sua vez ativa os osteoclastos responsáveis pela reabsorção óssea em torno do implante. Paralelamente, a diminuição da produção de OPG; um inibidor natural do RANKL; favorece ainda mais a osteoclastogénese. Num implante saudável, observa-se um equilíbrio imunológico com níveis baixos de IL-1 e TNF- α , preservando a integridade óssea peri-implantar. Já o implante com peri-implantite apresenta um desequilíbrio inflamatório que conduz à perda óssea e, a longo prazo, à perda do próprio implante. Reproduzido de “Immunological Aspects of Dental Implant Rejection” de (Baseri et al., 2020)

Considera-se que a perda óssea significativa tardia, nomeadamente devido ao descolamento asséptico, representa uma alteração desfavorável do equilíbrio clínico entre a reação ao corpo estranho e os fatores externos ou internos do hospedeiro (Albrektsson et al., 2014). Evidências sugerem que a reação primária indesejada é de natureza imunológica, não sendo necessárias bactérias para provocar essa MBL (Albrektsson, 2019). Quando se instalada uma MBL severa de origem não bacteriana, pode seguir-se uma infeção secundária mediada por biofilme, que evolui para peri-implantite (Anitua et al., 2023).

4.5 Alergia e reação de hipersensibilidade

Investigação recente nos domínios biológicos e mecânicos sugere que a resposta alérgica aos biomateriais dos implantes dentários, bem como a toxicidade das partículas libertadas pelo sistema implantar, podem desempenhar um papel na perda do implante (Kim et al., 2019).

As manifestações orais de alergias a metais são de diagnóstico difícil e menos frequentes do que as reações cutâneas, em particular devido a uma menor suscetibilidade para a formação de antigénios ou alergénios após ligação com iões metálicos. Isto deve-se ao facto de, em geral, as mucosas orais serem mais resistentes e menos reativas que a pele a irritações primárias, e de não se sensibilizarem com facilidade graças ao efeito irrigante e tamponante da saliva bem como ao menor conteúdo de proteínas carreadoras de alergénios na cavidade oral (Sheikh, 2018).

No caso específico do titânio, reações alérgicas locais ocorrem geralmente nos tecidos moles peri-implantares (queratinizados ou não queratinizados). De um modo geral, reações de hipersensibilidade ao titânio são raramente relatadas na literatura. Apenas alguns casos isolados de perda de implantes associada a alergia ao titânio foram descritos até ao momento (Poli et al., 2021).

Os estudos disponíveis documentaram diversas manifestações clínicas em pacientes alérgicos ao titânio, tais como urticária, eczema, edema, vermelhidão e prurido da pele ou das mucosas (podendo estas reações ser localizadas ou generalizadas). Essas manifestações foram também associadas a problemas sistêmicos mais graves, incluindo dermatite atópica, dificuldades na cicatrização de fraturas ósseas, dores crônicas, necrose e enfraquecimento de implantes ortopédicos. No âmbito da implantologia dentária, as manifestações clínicas relatadas incluem eritema facial, eczema facial disseminado, dermatite de contacto, eczema atópico, erupções bolhosas, hiperplasia do tecido, tecido edematoso e tecido não queratinizado (Comino-Garayoa et al., 2020; Lyapina et al., 2017).

Por outro lado, foi demonstrado que, em alguns doentes, as partículas de titânio induzem mediadores imunitários celulares responsáveis por reações de hipersensibilidade tipo I e IV, provocando corrosão aumentada, osteólise e maior risco de perda do implante (Swalsky et al., 2024).

A reação alérgica ao metal (em geral e ao titânio em particular) resulta da presença de iões provenientes da corrosão dos implantes, que podem ser ingeridos ou entrar em contacto com a pele ou com as mucosas. Estes iões, embora não sejam sensibilizantes por si só, podem formar complexos em combinação com proteínas nativas e atuar como alergénios, provocando reações de hipersensibilidade. A libertação de partículas no ambiente, a sua biodistribuição subsequente no organismo e o seu destino final constituem um problema central nas investigações sobre biocompatibilidade e biocinética (Comino-Garayoa et al., 2020).

Embora os materiais de titânio apresentem excelentes propriedades e elevadas taxas de sucesso, a sua monitorização tem vindo a aumentar devido aos seus efeitos negativos nos tecidos locais e sistêmicos através de reações de hipersensibilidade imunitária em certos doentes (Swalsky et al., 2024).

Quando os sintomas clínicos são evidentes, as medidas preventivas são frequentemente ineficazes. Uma intervenção precoce ou a escolha de outros materiais de implante, acompanhada de uma avaliação individual aprofundada dos riscos, pode melhorar os resultados do tratamento (Lyapina et al., 2017). O tratamento dos pacientes com hipersensibilidade ao titânio continua pouco documentado na literatura. Em caso de suspeita de alergia após a colocação de implantes dentários, impõe-se uma avaliação baseada na relação benefício/risco. Se a remoção dos implantes de titânio não trazer nenhuma melhoria clínica, pode ser considerada a possibilidade de retirar todas as próteses metálicas do corpo (Comino-Garayoa et al., 2020).

O sistema imunitário é amplamente responsável pela iniciação da perda óssea peri-implantar. Devido à corrosão do titânio e à produção de partículas, as células inflamatórias podem absorver estes detritos por difusão ou endocitose (Swalsky et al., 2024).

As partículas libertadas pelos implantes de titânio estimulam mais os macrófagos do que as de outros materiais usados em implantes de reconstrução. Macrófagos ativados libertam então citocinas pró-inflamatórias; principalmente a IL-1 e TNF- α que intervêm nos processos inflamatórios e osteolíticos envolvidos na periimplantite. O facto de as partículas de titânio induzirem inflamação e osteólise numa pequena proporção de pacientes implantados indica o papel importante de fatores individuais, em particular da resposta imunitária às partículas de titânio (Lyapina et al., 2017).

As citocinas IL-1 e o TNF- α destacam-se como mediadores-chave na inflamação e na reabsorção óssea. Polimorfismos nos seus genes foram associados a uma suscetibilidade aumentada à periimplantite, às perdas ósseas peri-implantares e aos fracassos de implantes. Embora estas correlações tenham sido observadas, são necessárias mais investigações para compreender melhor a influência precisa destas variações genéticas nas respostas aos implantes de titânio.

Para prevenir os efeitos indesejáveis desta acumulação de nanopartículas, que conduz ao fracasso do implante, o recurso a testes de diagnóstico contribuirá para melhorar o prognóstico. Existem diferentes tipos de testes de diagnóstico para detetar a alergia ao titânio.

A alergia do tipo 1 pode ser diagnosticada por testes como os testes epicutâneos (*patch tests*), os testes cutâneos (*prick test*) e o teste de transformação linfocitária (LTT). A versão desenvolvida do LTT chama-se *Memory Lymphocyte Immuno Stimulation Assay* (MELISA) (Baseri et al., 2020). A análise por citometria de fluxo também é proposta como método de avaliação da alergia a implantes metálicos.

Nenhum destes testes foi ainda amplamente aceite como método ótimo para o diagnóstico de alergia, devido à sua validação insuficiente, ao seu custo, à dificuldade de acesso aos centros que realizam estes testes e às possíveis variações dos resultados obtidos entre laboratórios. Atualmente, não existe um teste epicutâneo padrão para a alergia ao titânio e as reações positivas são raras nos testes epicutâneos. Embora o MELISA® seja um teste *in vitro* amplamente publicado e várias publicações sugiram a sua aplicação clínica, não está aprovado como método de rotina para testar a alergia ao titânio e ainda está em fase de avaliação (Lyapina et al., 2017).

Estudos compararam os resultados do teste epicutâneo com os do teste MELISA e os de um LTT convencional. Os autores concluíram que o teste MELISA era inútil devido ao seu elevado número de resultados falsamente positivos, e que um teste epicutâneo positivo é considerado a melhor indicação da presença de uma alergia a metais (*gold standard*) (Comino-Garayoa et al., 2020).

4.6 Mecanismo fisiopatológico da perda dos implantes dentários

A perda de um implante dentário resulta de um desequilíbrio entre os processos de regeneração óssea e os mecanismos inflamatórios locais. Como já foi referido

anteriormente, esta falha pode ocorrer em dois contextos principais: um contexto séptico, nomeadamente em caso de peri-implantite, ou um contexto asséptico, relacionado com uma má osseointegração dependente de vários fatores que serão analisados mais detalhadamente adiante.

Em todos os casos, estas agressões induzem uma FBR e uma resposta inflamatória crónica dirigida contra o corpo estranho. O fenótipo dos macrófagos inclina-se para um fenótipo de macrófagos M1. Esta ativação prolongada leva à produção de FBGC e à produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α . Estes mediadores favorecem a ativação dos osteoclastos via RANKL, provocando uma reabsorção óssea à volta do implante. Paralelamente, a atividade dos osteoblastos é inibida, impedindo qualquer regeneração óssea adequada (Chandorkar et al., 2019).

Quando esta inflamação persiste, pode ocorrer uma tentativa de reparação tecidular, conduzindo a uma fibrose peri-implantar, também chamada de encapsulamento fibroso. A inflamação crónica induz a orientação dos macrófagos para um fenótipo M2 que secretam IL-10, TGF- β , VEGF, PDGF. Isto provoca o recrutamento de fibroblastos e a produção de colagénio. Esta reação é uma resposta a uma inflamação prolongada com o objetivo de tentar reparar os tecidos. No entanto, não é sinónimo de cura. O tecido conjuntivo formado substitui o osso na zona de contacto entre o implante e o tecido, mas é mecanicamente instável, pouco vascularizado e incapaz de sustentar uma osseointegração duradoura. Os tecidos peri-implantares sofrem de hipóxia, o que reforça a atividade osteoclástica e, por fim, compromete a sobrevivência do implante.

É importante notar que a fibrose é uma consequência da inflamação crónica, mas que não está sistematicamente presente, sobretudo nos casos de peri-implantite severa, onde a destruição rápida dos tecidos impede o seu desenvolvimento (Noskovicova et al., 2021 ; Veisich & Vegas, 2019)

Assim, qualquer que seja a causa (séptica, asséptica, alérgica), a perda do implante baseia-se sempre numa cascata imunoinflamatória crónica que conduz a uma reabsorção óssea irreversível, por vezes associada a uma fibrose, e que culmina na perda do implante (Baseri et al., 2020).

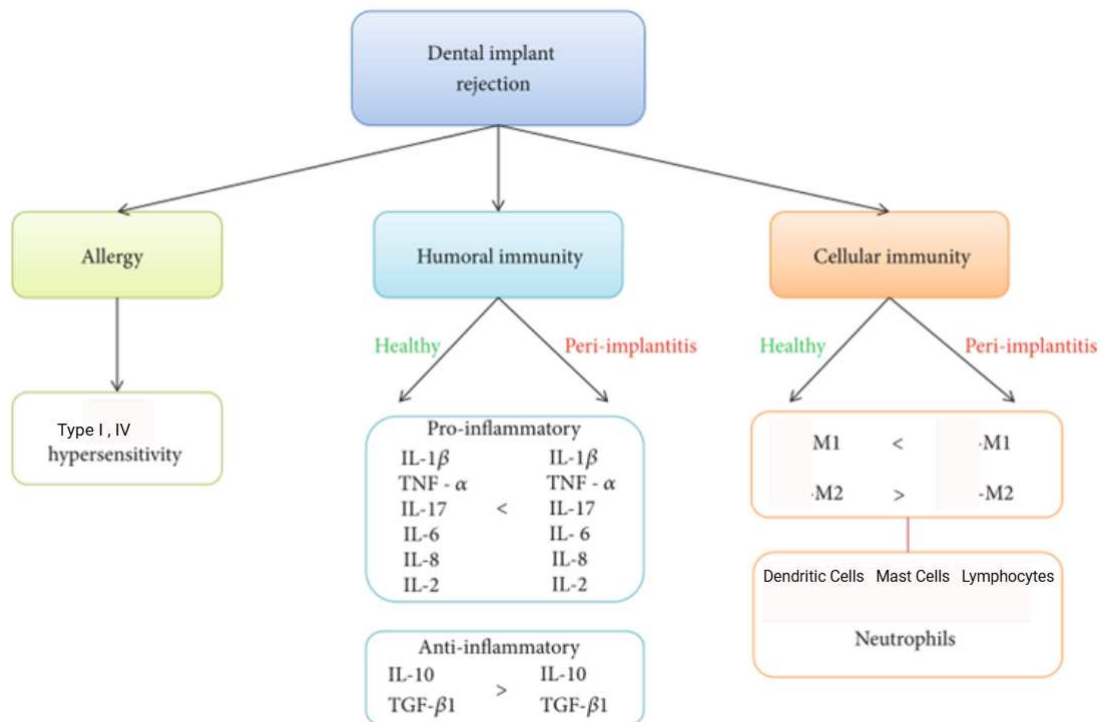


Figura 14: Esquema resumido dos mecanismos imunológicos potenciais envolvidos na perda de implantes dentários

Distinguem-se as vias alérgicas, a imunidade humoral (com desequilíbrio pró/anti-inflamatório no caso de peri-implantite) e a imunidade celular (caracterizada por populações de macrófagos M1/M2 e pela infiltração de células imunitárias na peri-implantite). Adaptado de « Immunological Aspects of Dental Implant Rejection » de Baseri et al. (2020).

Após identificar os mecanismos imunitários que podem conduzir à perda do implante, é necessário compreender os fatores que influenciam a resposta imunitária. De facto, vários elementos relacionados com o doente, o implante ou o ambiente cirúrgico podem modular a intensidade e natureza da reação imunitária e impactar diretamente o destino do implante.

5 Fatores que influenciam a resposta imunitária

A MBL em torno dos implantes está, na grande maioria dos casos, associada a reações imuno-osteolíticas. Pode resultar de várias complicações causadas por fatores internos ou externos. Como ilustrada na figura 15, estes fatores incluem alterações genéticas do paciente, tabagismo, restos de cimento peri-implantar, contaminação bacteriana dos componentes do implante e problemas técnicos, como parafusos desapertados, componentes móveis ou materiais fracturados. Estas reações combinam-se para induzir respostas celulares cujo resultado final é uma alteração do delicado equilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos, levando à reabsorção óssea (Albrektsson et al., 2016).

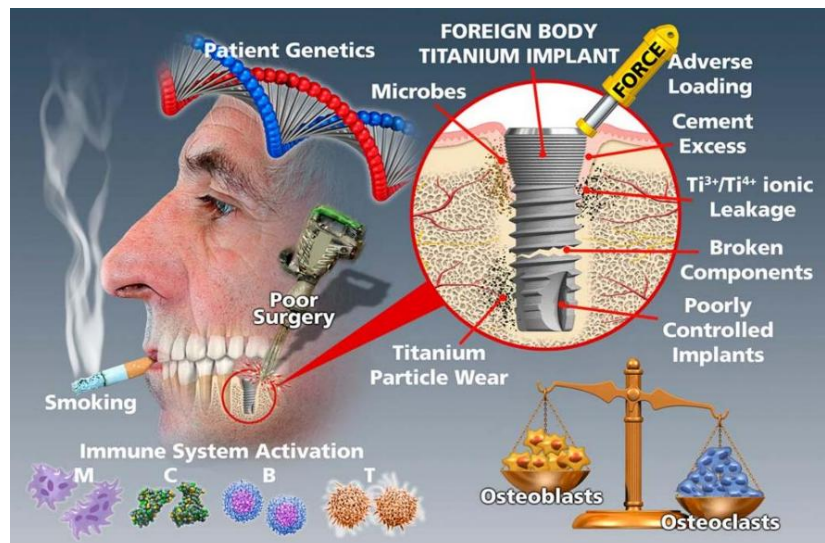


Figura 15: Fatores associados à perda de implantes dentários com envolvimento da resposta imunitária. Reproduzido de "Peri-Implantitis": A Complication of a Foreign Body or a Man-Made "Disease". Facts and Fiction de (Albrektsson et al., 2016).

5.1 Libertação de partículas de titânio

O titânio é considerado o material metálico com melhor segurança biológica. Foi demonstrado que o titânio implantado no osso liberta continuamente partículas de titânio, aumentando significativamente o teor total de titânio no organismo humano. Geralmente, estas partículas são libertadas lentamente sem provocar respostas imunitárias sistêmicas.

Contudo, o aumento contínuo da concentração local pode alterar a homeostasia intraepitelial, agravar a reação inflamatória dos tecidos circundantes, provocar reabsorção óssea e, a longo prazo, a perda do implante. As partículas de titânio também migram para a circulação sanguínea e acumulam-se nos órgãos. A libertação destas partículas é influenciada pela estrutura da superfície do implante, desgaste e corrosão do microambiente, desgaste associado a intervenções médicas, entre outros (Z. Zhou et al., 2021).

Cada etapa do tratamento está associada à libertação de partículas de titânio, pelo que é possível classificar as causas desta libertação conforme a fase cirúrgica, a fase protética e a fase de manutenção. Parece que quase toda a superfície de um implante está sujeita a desgaste e à libertação de partículas durante a sua inserção (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018).

5.1.1 Fase cirúrgica

5.1.1.1 Preparação do local de implantação

As ferramentas de corte ósseo, quando submetidas a forças de fricção, podem sofrer vários níveis de atrito, desgaste e corrosão do metal. Demonstrou-se que a perda de material na ponta ativa aumenta proporcionalmente ao número de utilizações. A esterilização e a irrigação também aumentam a libertação de partículas metálicas e iões, assim como o desgaste da broca. A utilização de técnicas de cirurgia guiada, em comparação com a técnica convencional, aumenta o desgaste das brocas implantárias (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018).

5.1.1.2 Inserção do implante

Durante a inserção do implante, ocorrem movimentos de fricção na interface osso-implante e o bloqueio mecânico inicial resulta das interações entre o osso e as roscas e paredes do implante. Após a inserção, verificam-se microfraturas e compressão do lado ósseo, enquanto a superfície do implante é simultaneamente submetida a uma combinação de forças de torção e fricção, podendo ser alterada relativamente à sua superfície original (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018).

5.1.2 Fase protética

5.1.2.1 Interface implante-pilar

A interface implante-pilar envolve a interação das paredes internas da conexão do implante e da superfície desta conexão. As propriedades do material, a amplitude, direção e duração das forças, a composição, o pH da saliva e a microflora podem influenciar a quantidade de partículas e iões de titânio libertados pela interface implante-pilar para o meio envolvente (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018).

5.1.2.2 Microespaços e micromovimentos

A inadequação entre os componentes do implante e do pilar (microespaço) pode ser aumentada por fenómenos de micromovimentos sob carga funcional. Microespaços maiores conduzem a um aumento dos micromovimentos que, sob carga funcional, podem intensificar a fricção entre as peças, o desgaste e a libertação de partículas. Além disso, sob carga funcional, saliva e bactérias circulam, produzindo um efeito adicional, assim como o transporte de partículas para os tecidos peri-implantares e de bactérias peri-implantares para o espaço da interface implante-pilar. A presença de saliva, bactérias e seus subprodutos, assim como o desgaste e o início da corrosão das peças metálicas dentro da conexão implante-pilar, podem induzir falhas mecânicas (desaperto de parafusos,

corrosão, fadiga, fratura) e biológicas (descolamento asséptico, mucosite, peri-implantite) (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018).

5.1.2.3 Perda da camada de óxido de titânio

Quando a superfície do implante de titânio é exposta ao ar, forma-se espontaneamente uma camada de óxido de titânio estável. A resistência à corrosão dos implantes de titânio deve-se a esta camada. Embora possa regenerar-se, o desgaste contínuo, a exposição a produtos químicos, bactérias e seus subprodutos, assim como a presença de um ambiente ácido, podem deteriorá-la e degradá-la (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018).

5.1.2.4 Corrosão

A degradação da superfície do implante no organismo humano pode ser causada por dois principais fenômenos: desgaste e corrosão. O desgaste é uma degradação mecânica que gera partículas, enquanto a corrosão é uma degradação química que produz principalmente iões metálicos solúveis.

O termo corrosão é geralmente utilizado para metais e refere-se à degradação do material induzida pelas ações ambientais. A corrosão química é inevitável na maioria dos implantes metálicos atuais. Com o tempo e a função do implante, a superfície pode sofrer corrosão, libertando iões e detritos particulados. A inflamação nos tecidos adjacentes e o ácido láctico libertado pelas bactérias podem acidificar o meio, constituindo um fator que altera a resistência à corrosão. Bactérias com cadeias de lipopolissacarídeos (LPS) atacam o biofilme de óxido na superfície do titânio e iniciam o processo de corrosão. Além disso, existem interações entre os fluxos elétricos do implante dentário e as estruturas protéticas, devido às diferenças de potencial elétrico dos materiais, o que aumenta a corrosão elétrica

e, consequentemente, a libertação de partículas de titânio (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018; Zhou et al., 2021).

5.1.2.5 Tribocorrosão

A tribocorrosão é um campo relativamente novo de estudo sobre o comportamento dos sistemas de implantes dentários. Define-se como um tribossistema composto por três componentes interdependentes: tribologia (atrito, desgaste e lubrificação), corrosão (fatores materiais e ambientais, químicos ou eletroquímicos) e é influenciado pelas variações das condições de contacto mecânico (carga e velocidade relativa) e pela natureza do ambiente (pH, humidade e bioquímica).

O desgaste e a corrosão na superfície de contacto entre o implante e o pilar podem levar a falha do sistema de implante dentário, e os detritos de desgaste e iões metálicos libertados pela tribocorrosão podem ser tóxicos para os tecidos humanos (Kim et al., 2019).

5.1.3 Fase de manutenção

A fase de manutenção dos implantes envolve o controlo dos fatores de risco biológicos e mecânicos. Não existe um protocolo definido para a manutenção e limpeza dos implantes dentários, mas todas as metodologias parecem alterar a superfície do implante.

Pastas dentífricas e géis comerciais são usados para prevenir cáries através da incorporação de fluoretos. Contudo, os fluoretos podem dissolver o óxido de titânio e enfraquecer a proteção contra corrosão (Soler et al., 2020).

Adicionalmente, foi comprovado que certos medicamentos usados diariamente corroem a superfície, provocando a libertação de partículas de titânio. Vários medicamentos orais, como ácido cítrico, tetraciclina, entre outros, podem causar diferentes graus de corrosão na superfície do implante.

Por outro lado, instrumentos como curetas metálicas ou plásticas usados para limpar a superfície de titânio podem modificar a morfologia final da superfície e provocar a queda de partículas de titânio (Zhou et al., 2021).

Outros métodos, como a implantoplastia, que consiste em moer e polir a superfície do implante para a alisar, podem gerar muitos detritos metálicos. Apesar de eficaz para eliminar o biofilme, altera a forma e textura do implante.

O aeropolimento, que usa jato de ar, água e pó (como glicina ou eritritol) para limpar a superfície, fragiliza a camada protetora do titânio.

Além disso, os produtos químicos usados para desinfecção, como a clorexidina, peróxido de hidrogénio ou ácido cítrico, devido à sua acidez, podem atacar a camada protetora do implante, favorecendo a corrosão e a libertação de partículas.

Finalmente, lasers, se mal regulados ou demasiado potentes, podem aquecer e deteriorar a superfície do titânio (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018).

Reação imunitária após a libertação de partículas de titânio:

Estudos demonstraram que uma osteólise asséptica pode ser induzida por 0,220 mg a 3,0 mg de partículas de titânio na zona do implante (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018).

De facto, as partículas de titânio, quando entram em contacto com o organismo, induzem efeitos pró-inflamatórios e citotóxicos, exacerbando a resposta inflamatória do tecido circundante ao implante. Esta ativação do sistema imunitário pode conduzir à reabsorção óssea (Zhou et al., 2021). As partículas de titânio libertadas podem desencadear uma resposta inflamatória ao interagirem com as células imunitárias. Em primeiro lugar, a libertação das partículas de titânio conduz à inibição da atividade celular. De facto, foi demonstrado que a atividade dos osteoblastos está negativamente correlacionada com a concentração de partículas. Foi comprovado que as partículas inibem a diferenciação das células precursoras dos osteoblastos e promovem a função de reabsorção óssea dos osteoclastos, induzindo a sua diferenciação (Soler et al., 2020).

Assim, as partículas libertadas estimulam a diferenciação dos osteoclastos. Favorecem a secreção do TNF- α , da IL-1 e do RANKL, o que acaba por conduzir à diferenciação dos monócitos em osteoclastos.

Além disso, as partículas estimulam os macrófagos, promovendo a libertação de fatores inflamatórios nos tecidos peri-implantares, resultando numa infiltração de células inflamatórias e desencadeando uma série de respostas imunitárias e inflamatórias. De facto, os neutrófilos e macrófagos absorvem partículas de titânio com cerca de 2 μ m, promovendo o recrutamento de células inflamatórias (Zhou et al., 2021).

Estas partículas aumentam significativamente a quimiotaxia global e a resposta inflamatória dos macrófagos classicamente ativados (M1), que promovem a inflamação, enquanto inibem os macrófagos ativados alternativamente (M2), responsáveis pela

reparação regenerativa. Assim, forma-se um microambiente favorável à formação de osteoclastos e à osteólise, conduzindo à reabsorção óssea e ao descolamento do implante (Soler et al., 2020).

Foi também observado que partículas de titânio derivadas de implantes dentários se acumulam sistematicamente e possuem potencial para efeitos tóxicos e hipersensibilidade (Soler et al., 2020; Zhou et al., 2021).

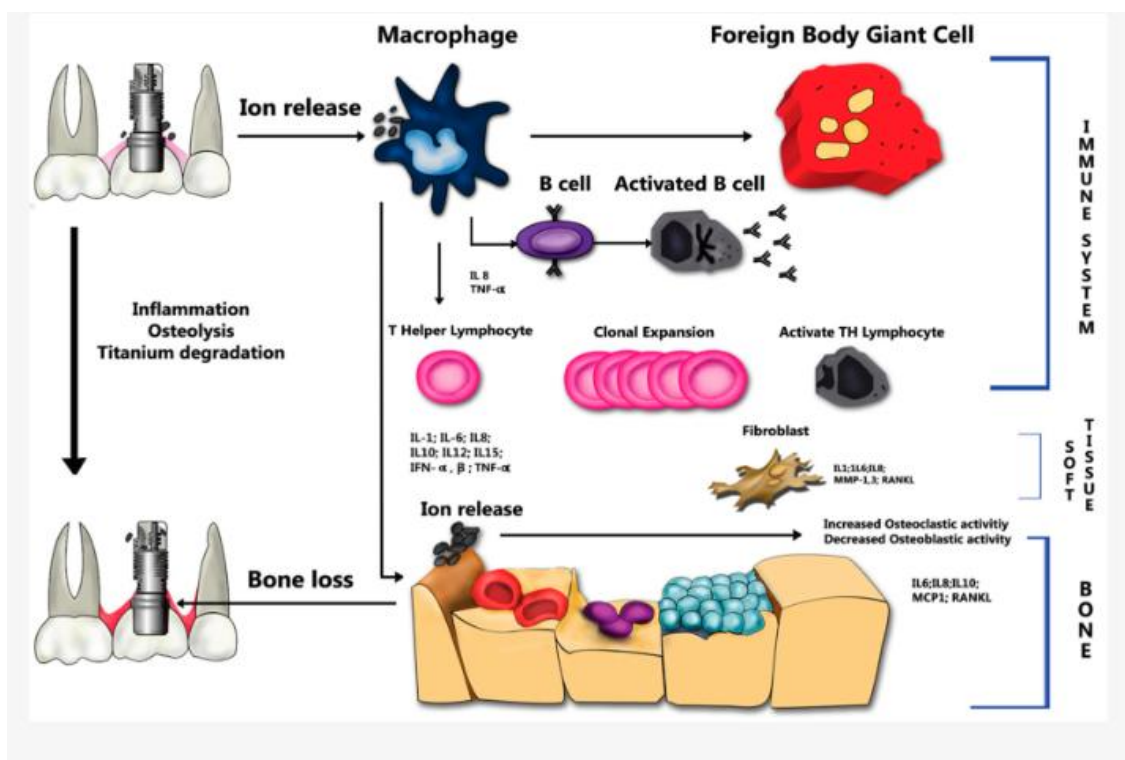


Figura 16: Impacto da liberação de íons de titânio no sistema imunitário e na perda óssea peri-implantar

A liberação de íons de titânio por implantes dentários degradados desencadeia uma resposta inflamatória que compromete os tecidos peri-implantares. Os macrófagos ativados libertam citocinas pró-inflamatórias (como IL-8 e TNF-α), promovendo a ativação de linfócitos T e B e a formação de células gigantes do corpo estranho, sinais de uma resposta crônica. Os fibroblastos, por sua vez, produzem mediadores como IL-6, RANKL e M-CSF, que estimulam a reabsorção óssea através da ativação dos osteoclastos. Este ambiente inflamatório reduz também a atividade dos osteoblastos, gerando um desequilíbrio que favorece a perda óssea peri-implantar e ameaça a estabilidade do implante. Reproduzido de “A Literature Review Study on Atomic Ions Dissolution of Titanium and Its Alloys in Implant Dentistry” de (Noumbissi et al., 2019)

5.2 Microbiota oral, biofilme

Os biofilmes bucais são comunidades de microrganismos organizadas funcional e estruturalmente, integradas numa matriz polimérica de origem do hospedeiro e bacteriana, presentes nas superfícies mucosas e dentárias. Estes biofilmes estão naturalmente presentes em condições de saúde e apresentam vantagens para o hospedeiro. Contudo, esta relação pode romper-se, conduzindo ao aparecimento de doenças associadas a alterações do equilíbrio das espécies dentro destes biofilmes (Kurtzman et al., 2022).

A formação do biofilme, a maturação e a proliferação de espécies peri-patogénicas nas superfícies protéticas e implantares são fatores de risco bem estabelecidos para a iniciação e/ou agravamento das doenças peri-implantares. No entanto, nem todas as doenças peri-implantares podem ser explicadas exclusivamente por agressão microbiológica. Para além dos desafios microbiológicos, parecem existir diversos fatores locais e sistémicos que contribuem para o aparecimento e progressão destas doenças. Importa notar que a agressão causada pelo biofilme oral resulta de interações complexas entre bactérias, vírus, fungos, arqueias e protozoários, não se limitando apenas às bactérias peri-patogénicas. É essencial ter em conta estes elementos na escolha do tratamento antimicrobiano de suporte. As bactérias mais frequentemente associadas à peri-implantite são principalmente anaeróbias estritas gram-negativas. Alguns bacilos gram-positivos, bem como outras espécies gram-positivas, também podem estar envolvidos. A resposta imunitária é desencadeada pela disbiose do microbiota oral. O microbiota peri-implantar, bem como os seus metabolitos, podem estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α , MIP-1 e proteína quimioatrativa dos macrófagos (MCP-1). Estes mediadores são produzidos por diversas células imunitárias, nomeadamente neutrófilos, monócitos, macrófagos, células dendríticas, assim como linfócitos T e B. Esta resposta inflamatória conduz a uma sobre-expressão do ligando RANKL, favorecendo localmente a diferenciação e ativação dos osteoclastos através da via RANKL/RANK/OPG, o que resulta num aumento da atividade de reabsorção óssea (Anitua et al., 2023).

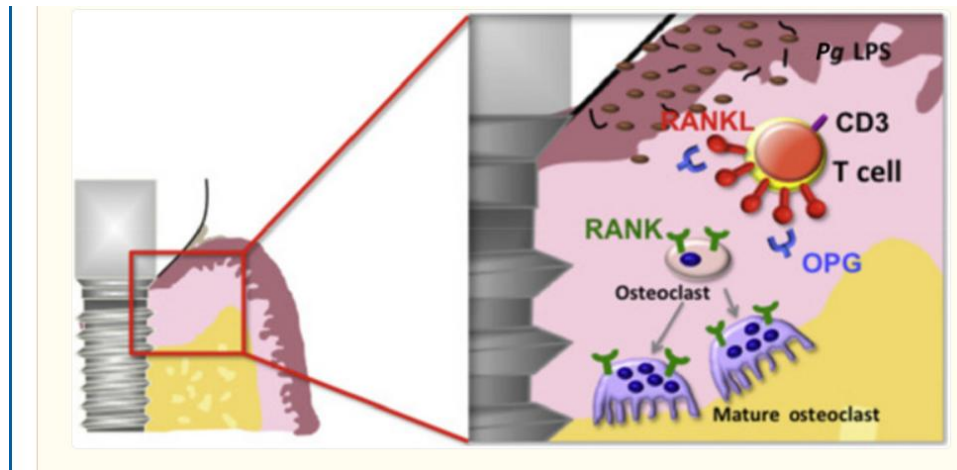


Figura 17: Representação esquemática do mecanismo patológico associado ao biofilme dentário responsável pela perda óssea da crista

Neste mecanismo, uma resposta inflamatória aos mediadores biológicos libertados pelo biofilme dentário induz uma resposta inflamatória do hospedeiro que leva à ativação dos osteoclastos responsáveis pela perda óssea da crista. Os LPS das bactérias ativam os linfócitos T e libertam RANKL. O RANKL liga-se ao RANK e favorece a diferenciação dos osteoclastos e, assim, a reabsorção óssea. O OPG atua como um inibidor desta interação ao ligar-se ao RANKL. Reproduzido de « The role of foreign body response in peri-implantitis: What is the evidence?» de Ivanovski et al., (2022).

5.3 Tabagismo

Entre os possíveis fatores de risco, o tabagismo representa um fator de influência significativo, afetando não só a saúde oral, como também a saúde física geral. Foi destacado na revisão sistemática de Stiller et al., (2024) o impacto crucial do tabagismo no sucesso dos implantes dentários, influenciando tanto as fases iniciais como tardias da integração e sobrevivência dos implantes.

Os mecanismos de risco relacionados com o consumo de tabaco ainda não são completamente conhecidos. Contudo, isto não significa que o tabagismo não tenha um impacto negativo na perda óssea em torno dos implantes dentários (Moraschini & Barboza, 2016).

Mustapha et al., (2021) observaram que os implantes colocados em fumadores apresentam um risco 140,2% superior de insucesso comparativamente aos não fumadores.

Além disso, uma meta-análise de 13 estudos mostrou um aumento da taxa anual de perda óssea de 0,164 mm/ano nos fumadores face aos não fumadores (Clementini et al., 2014).

Foi reportada uma relação dose-resposta, onde um consumo diário mais elevado de cigarros aumenta significativamente o risco de perda do implante. Assim, a cessação completa do tabaco, bem como a redução do consumo diário, podem ter um efeito positivo na taxa de perda do implante (Stiller et al., 2024).

A influência negativa do tabaco parece estar associada aos efeitos adversos sobre a função dos fibroblastos, à redução da produção de colagénio e ao aumento dos problemas vasculares. Para além disso, o tabaco pode exercer um efeito negativo na função imunitária, interferindo com os mecanismos de quimiotaxia e fagocitose dos PMN, diminuindo a produção de imunoglobulinas e o funcionamento dos linfócitos (Moraschini & Barboza, 2016).

Foi também demonstrado que a fumaça do cigarro inibe processos bioquímicos e fisiológicos essenciais durante a angiogénese. A osseointegração é, assim, perturbada pela diminuição do aporte sanguíneo aos tecidos peri-implantares (Mustapha et al., 2021).

Os hábitos tabágicos crónicos modulam o perfil das citocinas peri-implantares em implantes clinicamente saudáveis. A nicotina aumenta a produção de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α pelos osteoblastos. Além disso, os fumadores apresentam níveis mais elevados de IL-1 no fluido crevicular gengival peri-implantar (Anitua et al., 2023).

5.4 Diabetes

A diabetes é uma doença crónica caracterizada pela hiperglicemia, decorrente da produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou da incapacidade do organismo em

utilizar eficazmente a insulina produzida. Esta patologia acarreta múltiplos efeitos sistêmicos secundários.. A diabetes é considerada um fator de risco relativo para implantes dentários devido à associação com cicatrização retardada das feridas (Chrcanovic et al., 2014).

No entanto, a diabetes como contraindicação relativa à cirurgia de implantes é motivo de debate. Foi observado que pacientes com diabetes mal controlada apresentam uma osseointegração comprometida, maior risco de peri-implantite e uma taxa superior de insucesso do implante superior à de pacientes saudáveis. Por outro lado, em pacientes diabéticos bem controlados, as taxas de complicações são semelhantes às dos indivíduos saudáveis (Naujokat et al., 2016).

Uma meta-análise realizada por Chrcanovic et al. (2014) demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre pacientes diabéticos e não diabéticos no que respeita à MBL, favorável aos não diabéticos. Também mostrou que esta diferença não afetou as taxas de insucesso dos implantes.

A diabetes afeta vários sistemas orgânicos, incluindo os ossos. Reduz a densidade mineral óssea e, conseqüentemente, a resistência óssea. Isto pode ser explicado pelo facto de um controlo glicémico deficiente modular negativamente fatores ósseos como OPG, fatores TGF- β , osteopontina e osteoclastina durante a cicatrização (Anitua et al., 2023).

5.5 Sobrecarga oclusal

Uma sobrecarga ocorre quando a carga oclusal exercida pela função ou parafunções excede a resistência da prótese, dos componentes do implante, do implante e da interface osseointegrada, causando danos estruturais ou biológicos. Anível biológico, a sobrecarga ocorre quando a quantidade de força ultrapassa as capacidades de adaptação do sítio hospedeiro (Delgado-Ruiz et al., 2019).

O papel das cargas oclusais permanece controverso. A perda completa da osseointegração de um implante previamente integrado parece possível quando a força aplicada excede um certo limiar biológico; porém, esse limite ainda é desconhecido e depende da qualidade do osso e do nível de inflamação local (Sadowsky, 2019).

Por conseguinte, forças oclusais ideais poderão produzir uma remodelação óssea adaptativa caracterizada por contactos osso-implante aumentados e uma osseointegração melhorada. Assim, no caso de um implante osseointegrado, as forças oclusais podem influenciar a interface osso-implante e as células responsáveis pela remodelação óssea de diferentes formas, podendo conduzir à manutenção ou à perda da osseointegração.

De facto, um implante sob carga comporta-se como um sistema dinâmico, no qual forças, interfaces, tecido ósseo e células interagem para obter e manter a osseointegração. As células ósseas (osteócitos, osteoblastos, osteoclastos e células estaminais indiferenciadas) participam num fenómeno de mecanotransdução, que corresponde a um processo de transformação da carga em respostas biológicas e bioquímicas (Delgado-Ruiz et al., 2019).

Assim, os ajustes oclusais podem modular a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Cargas excessivas ou mal distribuídas poderão perturbar a regulação óssea via a via RANKL/RANK/OPG (Anitua et al., 2023).

5.6 Excesso de cimento

Resíduos excessivos de cimento nos tecidos moles próximos dos implantes dentários após a cimentação podem originar MBL apesar da ausência de reação bacteriana (Albrektsson et al., 2019).

Numa revisão sistemática, Staubli et al. (2017), analisaram o papel do excesso de cimento como indicador de risco potencial para doenças peri-implantares, documentando uma associação com maior prevalência da doença em restaurações implantes suportadas cimentadas do que nas aparafusadas.

Além disso, um estudo de Alhamad et al. (2023) demonstrou que diferentes quantidades de cimento dentário influenciam os processos de corrosão do titânio. Quantidades mais elevadas de cimento aumentariam o índice de corrosão do titânio e variariam conforme os tipos de cimento.

De facto, os resíduos de cimento podem conduzir a reabsorções ósseas e infecções devido a uma FBR, que pode também ser associada à libertação inevitável de titânio em torno dos implantes. Contudo, em muitos casos, a remoção do cimento resolve facilmente o problema, e não ocorre reabsorção óssea adicional (Albrektsson et al., 2016).

5.7 Fatores genéticos

A resposta imunitária após a colocação de um implante dentário não é determinada apenas por fatores ambientais ou clínicos, mas também pela suscetibilidade genética individual. Foi evidenciada a presença de variações genéticas em alguns pacientes, nomeadamente polimorfismos de nucleótido simples (SNP) relacionados com a ocorrência de complicações peri-implantares. Estas variações genéticas afetam principalmente genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1, IL-4, IL-6, IL-17 ou TNF α) ou reguladores do metabolismo ósseo (como RANKL e OPG). Estas variações podem levar a uma produção excessiva de citocinas inflamatórias. Este desequilíbrio poderá modular a sensibilidade das células imunitárias a sinais como PAMPs ou DAMP favorecendo uma resposta inflamatória exacerbada na interface osso/implante.

Este tipo de resposta imunitária alterada é também observada noutras doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, psoríase ou doenças inflamatórias crónicas do intestinais crónicas, sugerindo a existência de mecanismos comuns. Estes dados sublinham a importância de considerar o componente genético na avaliação do risco implantológico (Anitua et al., 2023).

As Interleucinas são mediadores bioquímicos fundamentais que controlam a resposta do hospedeiro à inflamação e estão associadas à reabsorção (Mohammadi et al., 2021; Santostasi et al., 2024). A IL-1 é uma citocina multifuncional envolvida na resposta imunitária, na inflamação e na degradação tecidual.

Foram observados níveis elevados de IL-1 β , TNF- α e Prostaglandina E2 (PGE2) no fluido crevicular peri-implantar de implantes com peri-implantite, em comparação com implantes saudáveis. Estes três mediadores inflamatórios estão positiva e significativamente correlacionados e atuam em conjunto no mesmo processo biológico (Cardoso et al., 2024).

Os genes IL-1A e IL-1B regulam a produção das proteínas IL-1 α e IL-1 β , essenciais para a resposta inflamatória. São considerados como candidatos potenciais a marcadores genéticos na peri-implantite (Cardoso et al., 2022 ; Cardoso et al., 2024)

A presença do “genótipo positivo IL-1”, correspondente a certas variações específicas nos genes IL-1A e IL-1B, foi associada a um risco aumentado de periodontite severa (Cardoso et al., 2022; Santostasi et al., 2024). Estas variações podem levar à superexpressão de IL-1, perturbando o equilíbrio entre o biofilme bacteriano, o implante e os tecidos circundantes. Os pacientes portadores destes polimorfismos podem ter uma produção de IL-1 2,5 a 3,6 vezes superior à da população média (Santostasi et al., 2024).

Várias meta-análises exploraram estas associações.

- Polimorfismos IL-1A e IL-1B

Um estudo de Cardoso et al. (2022) observou uma tendência para uma maior presença do alelo mutado no grupo com peri-implantite, embora os resultados não fossem estatisticamente significativos. O genótipo combinado IL-1 era mais frequente nos pacientes afetados. Uma meta-análise adicional não encontrou uma associação global entre IL-1A/IL-1B e a doença peri-implantar, mas identificou um risco aumentado com IL-1B (Mohammadi et al., 2021). Uma outra meta-análise confirmou uma associação entre o genótipo composto IL-1 α /IL-1 β e a peri-implantite (Mendoza et al., 2022).

- Polimorfismo IL-1B

Este polimorfismo demonstrou uma associação com a perda óssea peri-implantar, sugerindo uma reabsorção óssea precoce, nem sempre associada a infecção (Mendoza et al., 2022 ; Santostasi et al., 2024).

- Polimorfismo IL-1RN

Afeta a produção da IL-1Ra, um antagonista da IL-1. Embora a associação direta com a peri-implantite seja variável, os portadores apresentam frequentemente níveis aumentados de TNF- α e PGE2, sugerindo uma maior suscetibilidade a inflamação (Cardoso et al., 2024).

- Outros polimorfismos pró- e anti-inflamatórios também foram implicados

O polimorfismo IL-10 apenas foi associado à peri-implantite em fumadores ou pacientes com antecedentes de periodontite. A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que reduz a síntese de quimiocinas pró-inflamatórias e inibe a formação de osteoclastos, desempenhando um papel na homeostasia óssea (Mendoza et al., 2022).

O polimorfismo IL-6 foi associado à doença peri-implantar em certos grupos étnicos específicos. A IL-6 tem um papel duplo no remodelamento ósseo, podendo inibir a reabsorção óssea em condições normais e induzi-la em condições.

O genótipo TNF- α foi ligado à doença peri-implantar em pacientes sérvios. O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que suprime a proliferação osteoblástica e ativa a osteoclastogênese (Mendoza et al., 2022).

É essencial referir que a peri-implantite é uma patologia de origem multifatorial. Mesmo na presença de variações genéticas de risco, medidas rigorosas de higiene oral continuam a ser fundamentais para todos os pacientes com implantes [Cardoso et al., 2024].

Os fatores previamente apresentados influenciam a resposta imunitária após a colocação do implante. É importante notar que os problemas associados a estes fatores caracterizam-se pelo efeito cumulativo, onde a sua influência combinada é mais negativa do que o esperado ao analisar cada um isoladamente (Albrektsson et al., 2014). Por isso, é essencial implementar estratégias de prevenção e gestão adequadas para limitar o risco de complicações e perda do implante. A secção seguinte aborda os principais avanços atuais e possíveis soluções para melhor controlar a resposta imunitária e melhorar o prognóstico dos implantes.

6 Prevenção e estratégias de imunomodulação para melhorar, manter e eventualmente recuperar a osseointegração

6.1 Adaptação do tratamento clínico

A libertação precoce de partículas de titânio pode ser eficazmente reduzida ao verificar a integridade da ferramenta de corte antes da utilização, controlar rigorosamente o número de procedimentos de desinfecção e substituir a broca desgastada. Recomenda-se a utilização de irrigação abundante. A aplicação de medidas rigorosas, como irrigação abundante, aspiração eficaz dos detritos, uso de brocas descartáveis, assim como a utilização de ferramentas de corte mais resistentes, visa minimizar a libertação de partículas metálicas e iões durante a inserção do implante (Delgado-Ruiz & Romanos, 2018; Zhou et al., 2021).

O objetivo das estratégias de imunomodulação é alcançar e manter o FBE e promover um ambiente pró-regenerativo para a osseointegração. Estas abordagens procuram manipular a resposta imunitária de forma benéfica para a osteogénese, conceito designado por osteoimunomodulação (Amengual-Peñafiel et al., 2021).

6.2 Modificação das propriedades de superfície do implante

A modificação e funcionalização das superfícies dos implantes têm sido amplamente investigadas com o propósito de melhorar a biocompatibilidade dos biomateriais. O objetivo é conceber superfícies capazes de mimetizar as características biológicas do tecido circundante ou favorecer o processo de cicatrização para otimizar a integração do implante e reduzir a FBR. Contudo, algumas superfícies e materiais continuam vulneráveis à degradação induzida pela resposta imunitária, nomeadamente através da ativação dos macrófagos e das FBGCs. Este processo pode comprometer a estabilidade ao longo prazo do implante e conduzir à sua perda. Por isso, duas

modificações dos biomateriais têm sido alvo de extensa investigação: alterações na química da superfície e na topografia (Christo et al., 2015).

As técnicas de modificação das superfícies dos implantes visam acelerar a cicatrização óssea rápida e permitir uma possível carga imediata, constituindo uma área importante de investigação nas técnicas de tratamento superficial dos implantes, relacionada com a velocidade de libertação de partículas de titânio. Para favorecer a osseointegração entre o implante e o osso circundante, as técnicas de modificação são geralmente classificadas em adição de superfície, redução de superfície, bombardeamento de superfície e oxidação da superfície. Verificou-se que as superfícies tratadas por redução apresentam menor desgaste do que as de adição (Z. Zhou et al., 2021).

Superfícies de titânio modificadas, como nanotubos de dióxido de titânio (TiO₂), demonstram um impacto positivo na osseointegração, provavelmente por modularem a polarização dos macrófagos do fenótipo pró-inflamatório (M1) para o fenótipo pró-regenerativo (M2). De acordo com Wang et al. (2018), a modificação da nanotopografia da superfície dos implantes de Ti conferiu propriedades osteoimunomoduladoras ao regular a polarização dos macrófagos. De facto, os nanotubos de TiO₂ modulam a polarização dos macrófagos, alterando os marcadores superficiais, o perfil das citocinas e o ambiente osteogénico, o que pode influenciar a diferenciação osteogénica das BMSC e, finalmente, a osteogénese (J. Wang et al., 2018).

O titânio poroso produzido por fabrico aditivo também demonstrou capacidade imunomoduladora ao promover a polarização pró-regenerativa dos macrófagos (Razzi et al., 2020).

Superfícies hidrofílicas parecem induzir um ambiente anti-inflamatório através da sua influência nos macrófagos (Hotchkiss et al., 2017).

6.3 Utilização de agentes bioativos e farmacêuticos

De acordo com Najeeb et al. (2017), a aplicação local de bisfosfonatos, classe de fármacos usada no tratamento da osteoporose ; sobre os implantes pode reduzir a atividade dos osteoclastos e melhorar a osseointegração. Contudo, são necessários mais estudos para comprovar os seus efeitos osteocondutores.

A melatonina é uma substância bioativa que pode potencialmente melhorar a osseointegração ao estimular a diferenciação osteogénica e reduzir a reabsorção óssea. A aplicação tópica aumentou o volume e a formação óssea num estudo animal realizado por Chan et al. (2022).

A vitamina D aplicada na superfície do implante pode modular a atividade dos osteoclastos. Num estudo realizado por Salomó-Coll et al. (2016), os implantes com tratamento tópico de vitamina D mostraram redução significativa da perda óssea crestal e aumento de cerca de 10% do contato osso-implante.

Segundo Tao et al. (2022), foi evidenciado um efeito positivo da metformina em pacientes com periodontite ao nível celular. Observou-se in vitro que a metformina pode inibir a formação e ativação dos osteoclastos regulando negativamente os genes RANKL, fator estimulador de colónias de macrófago (M-CSF) e o gene da proteína transmembrana específica de células dendríticas (DC-STAMP), responsável pela fusão dos osteoclastos. Os resultados indicam que a metformina poderá ter um efeito sistémico benéfico no osso, inibindo a formação e atividade dos osteoclastos, embora sejam necessárias mais investigações para compreender totalmente o mecanismo in vivo (Tao et al., 2022).

6.4 Abordagens de engenharia de tecidos

A engenharia de tecidos, que combina biologia celular, ciência dos materiais e engenharia, visa promover a regeneração óssea em torno dos implantes para melhorar a osseointegração (Abu Alfara et al., 2023).

O uso de BMSC, plasma rico em plaquetas (PRP) e VEGF são estratégias estudadas para reforçar a osseointegração.

As MSCs, especialmente as BMSC, são promissoras na medicina regenerativa devido à sua notável capacidade de proliferação, diferenciação e modulação da resposta imunitária. Atuam não só sobre os linfócitos T, mas também sobre os macrófagos e células dendríticas.

As BMSC podem inibir a polarização pró-inflamatória dos macrófagos M1 e favorecer a polarização para o fenótipo M2 (Amengual-Peña et al., 2021).

6.5 Tratamento iônico das superfícies implantares

A adição de íons às superfícies dos implantes pode modular a resposta imunitária para favorecer a regeneração óssea:

- O magnésio, em concentrações elevadas na superfície do implante, reduziria a secreção de citocinas pró-inflamatórias (Vasconcelos et al., 2016).
- O cloreto de lítio demonstrou a capacidade de atenuar a inflamação induzida por macrófagos em modelos de osteólise (Yang et al., 2019).

6.6 Modulação direta do fenótipo dos macrófagos

A plasticidade dos macrófagos poderá oferecer novas estratégias para modular o microambiente inflamatório local com o objetivo de melhorar potencialmente a reparação óssea. Os macrófagos podem ser ativados para o fenótipo anti-inflamatório M2 através da adição de citocinas polarizadoras como IL-4, IL-13 ou IL-10. Esta transição de M1 para M2 está associada a uma resposta pró-osteogénica (Amengual-Peñafiel et al., 2021; Loi et al., 2016).

Em resumo, as estratégias de imunomodulação visam direcionar a resposta imunitária para um estado pró-regenerativo (favorecendo o fenótipo M2 dos macrófagos), reduzir a inflamação e limitar as reações indesejadas causadas pela acumulação de antígenos ou pela libertação de partículas. A modificação das superfícies implantares e a utilização de substâncias bioativas ou terapias celulares constituem caminhos promissores nesta área.

A reação imunológica depois da colocação de implantes dentários e fatores imunológicos que contribuem para a sua perda

III. Conclusão

A implantologia, atualmente, faz parte integrante dos tratamentos duradouros do edentulismo. Contudo, o sucesso nem sempre é sistemático e continuam a existir falhas. Foi posto em evidência que o implante está em relação estreita com o sistema imunitário. A osseointegração é uma etapa necessária para a manutenção do implante a longo prazo. Mesmo que ainda existam desacordos relativamente ao processo de osseointegração, ela foi recentemente definida como uma FBR. A manutenção a longo prazo corresponderia ao atingir um equilíbrio imunitário, definido como o FBE. Uma das hipóteses que daí resulta é que a etiologia principal da perda óssea crestal à volta dos implantes é uma alteração do equilíbrio inflamatório do FBE. Esta resposta inflamatória pode ser provocada por diferentes fatores que influenciam o sistema imunitário, tais como: a libertação de partículas de titânio, o tabaco, a diabetes, o biofilme, a sobrecarga oclusal, o excesso de cimento e fatores genéticos como o polimorfismo das interleucinas.

A colonização microbiana, anteriormente considerada como o fator desencadeante da perda óssea peri-implantar, poderá eventualmente ser um evento posterior e considerada como uma complicação clínica adicional.

Assim, o FBE desejado encontra-se continuamente ameaçado por condições clínicas modificadas.

Ainda há muita investigação a ser realizada para compreender a dinâmica da osseointegração. Os conhecimentos em imunologia adquiridos atualmente permitem que se considere o desenvolvimento de novas estratégias de modulação inflamatória. Estas estratégias baseiam-se na adaptação das práticas cirúrgicas, na otimização das superfícies implantares, na utilização de agentes bioativos, ou ainda no recurso à engenharia tecidual.

O desafio futuro da implantologia reside numa abordagem individualizada. A escolha do material, a gestão dos riscos sistémicos e o ambiente imunitário devem ser considerados de forma personalizada.

Uma melhor compreensão da imunocompatibilidade dos implantes dentários tem como objetivo final melhorar o sucesso clínico e reduzir o número de complicações no tratamento com implantes.

IV. Bibliografia

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2020). Chapter 1: Properties and Overview of Immune Responses. In A. K. Abbas, A. H. Lichtman, & S. Pillai (Eds.), *Cellular and Molecular Immunology* (10th ed., pp. 1–38). Elsevier.
- Abu Alfaraj, T., Al-Madani, S., Alqahtani, N. S., Almohammadi, A. A., Alqahtani, A. M., AlQabbani, H. S., Bajunaid, M. K., Alharthy, B. A., & Aljalfan, N. (2023). Optimizing Osseointegration in Dental Implantology: A Cross-Disciplinary Review of Current and Emerging Strategies. *Cureus*, *15*(10), e47943. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.47943>
- Alagatu, A., Dhapade, D., Gajbhiye, M., Panjrekar, R., Raut, A., Awate, N., & Priya, P. (2022). Detailed study on basic methodology of dental implant and surface modification techniques. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, *1259*(1), 012046. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/1259/1/012046>
- Albrektsson, T. (2019). Are oral implants the same as teeth? *Journal of Clinical Medicine*, *8*(9), 1501. <https://doi.org/10.3390/jcm8091501>
- Albrektsson, T., Canullo, L., Cochran, D., & De Bruyn, H. (2016). “Peri-Implantitis”: A Complication of a Foreign Body or a Man-Made “Disease”. Facts and Fiction. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *18*(4), 840–849. <https://doi.org/10.1111/cid.12427>
- Albrektsson, T., Dahlin, C., Jemt, T., Sennerby, L., Turri, A., & Wennerberg, A. (2014). Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *16*(2), 155–165. <https://doi.org/10.1111/cid.12142>
- Albrektsson, T., Jemt, T., Mölne, J., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2019). On inflammation-immunological balance theory—A critical apprehension of disease concepts around implants: Mucositis and marginal bone loss may represent normal conditions and not necessarily a state of disease. In *Clinical Implant Dentistry and Related Research* (Vol. 21, Issue 1, pp. 183–189). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/cid.12711>

- Albrektsson, T., Tengvall, P., Amengual, L., Coli, P., Kotsakis, G. A., & Cochran, D. (2023). Osteoimmune regulation underlies oral implant osseointegration and its perturbation. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13, p. 1056914). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1056914>
- Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2019). On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(S1), 4–7. <https://doi.org/10.1111/CID.12742>
- Alhamad, M., Barão, V. A. R., Sukotjo, C., & Mathew, M. T. (2023). The effect of three dental cement types on the corrosion of dental implant surfaces. *Heliyon*, 10(1), e23626. <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2023.E23626>
- Amengual-Peñafiel, L., Córdova, L. A., Constanza Jara-Sepúlveda, M., Brañes-Aroca, M., Marchesani-Carrasco, F., & Cartes-Velásquez, R. (2021). Osteoimmunology drives dental implant osseointegration: A new paradigm for implant dentistry. In *Japanese Dental Science Review* (Vol. 57, pp. 12–19). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.01.001>
- Anitua, E., Alkhraisat, M. H., & Eguia, A. (2023). On Peri-Implant Bone Loss Theories: Trying To Piece Together the Jigsaw. *Cureus*, 15(1), e33237. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.33237>
- Apaza-Bedoya, K., Galarraga-Vinueza, M. E., Correa, B. B., Schwarz, F., Bianchini, M. A., & Magalhães Benfatti, C. A. (2024). Prevalence, risk indicators, and clinical characteristics of peri-implant mucositis and peri-implantitis for an internal conical connection implant system: A multicenter cross-sectional study. *Journal of Periodontology*, 95(6), 582–593. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0355>
- Augustin Lerebours, & Fabienne Jordana. (2025). Péri-implantites. *Journal LS - La Lettre de la Stomatologie*. <https://journal-stomato-implanto.com/content/p%C3%A9ri-implantites>
- Baseri, M., Radmand, F., Hamed, R., Yousefi, M., & Kafil, H. S. (2020). Immunological Aspects of Dental Implant Rejection. In *BioMed Research International* (Vol. 2020, p. 12). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2020/7279509>

- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hämmerle, C. H. F., Heitz-Mayfield, L. J. A., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K. T., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen, M., Renvert, S., ... Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S286–S291.
<https://doi.org/10.1111/JCPE.12957>
- Cardoso, J. M., Ribeiro, A. C., Botelho, J., Proença, L., Noronha, S., & Alves, R. C. (2024). The Influence of Genetic Polymorphisms on the Expression of Interleukin-1beta, Prostaglandin E2 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1). <https://doi.org/10.3390/IJMS25010651>
- Cardoso, J. M., Ribeiro, A. C., Palos, C., Proença, L., Noronha, S., & Alves, R. C. (2022). Association between IL-1A and IL-1B gene polymorphisms with peri-implantitis in a Portuguese population-a pilot study. *PeerJ*, 10, e13729.
<https://doi.org/10.7717/PEERJ.13729/SUPP-1>
- CD Genomics. (2024, December 21). *What Are The Differences Between BCR and TCR*. CD Genomics Blog. <https://www.cd-genomics.com/blog/bcr-vs-tcr/>
- Chan, Y. H., Ho, K. N., Lee, Y. C., Chou, M. J., Lew, W. Z., Huang, H. M., Lai, P. C., & Feng, S. W. (2022). Melatonin enhances osteogenic differentiation of dental pulp mesenchymal stem cells by regulating MAPK pathways and promotes the efficiency of bone regeneration in calvarial bone defects. *Stem Cell Research and Therapy*, 13(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02744-z>
- Chandorkar, Y., Ravikumar, K., & Basu, B. (2019). The Foreign Body Response Demystified. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 5(1), 19–44.
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b00252>
- Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2014). Diabetes and Oral Implant Failure: A Systematic Review. *Journal of Dental Research*, 93(9), 859–867. <https://doi.org/10.1177/0022034514538820>

- Christo, S. N., Diener, K. R., Bachhuka, A., Vasilev, K., & Hayball, J. D. (2015). Innate Immunity and Biomaterials at the Nexus: Friends or Foes. *BioMed Research International*, 2015, 342304. <https://doi.org/10.1155/2015/342304>
- Clementini, M., Rossetti, P. H. O., Penarrocha, D., Micarelli, C., Bonachela, W. C., & Canullo, L. (2014). Systemic risk factors for peri-implant bone loss: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(3), 323–334. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.11.012>
- Comino-Garayoa, R., Brinkmann, J. C. B., Peláez, J., López-Suárez, C., Martínez-González, J. M., & Suárez, M. J. (2020). Allergies to Titanium Dental Implants: What Do We Really Know about Them? A Scoping Review. *Biology*, 9(11), 404. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY9110404>
- Delgado-Ruiz, R. A., Calvo-Guirado, J. L., & Romanos, G. E. (2019). Effects of occlusal forces on the peri-implant-bone interface stability. *Periodontology 2000*, 81(1), 179–193. <https://doi.org/10.1111/PRD.12291>
- Delgado-Ruiz, R., & Romanos, G. (2018). Potential Causes of Titanium Particle and Ion Release in Implant Dentistry: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3585. <https://doi.org/10.3390/IJMS19113585>
- Delves, P. J. (2024, February). *Revue générale du système immunitaire*. MSD Manual – Professional Version. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-immunitaire?query=pr%C3%A9sentation%20du%20syst%C3%A8me%20immunitaire>
- Diaz, P., Gonzalo, E., Villagra, L. J. G., Miegimolle, B., & Suarez, M. J. (2022). What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 22(1), 449. <https://doi.org/10.1186/S12903-022-02493-8>
- Fretwurst, T., Buzanich, G., Nahles, S., Woelber, J. P., Riesemeier, H., & Nelson, K. (2016). Metal elements in tissue with dental peri-implantitis: a pilot study. *Clinical Oral Implants Research*, 27(9), 1178–1186. <https://doi.org/10.1111/clr.12718>

- Heitz-Mayfield, L. J. A., & Salvi, G. E. (2018). Peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S237–S245.
<https://doi.org/10.1111/JCPE.12953>
- Henry, J. P., & Bordoni, B. (2023). Histology, Osteoblasts. In StatPearls Publishing (Ed.), *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557792/>
- Hotchkiss, K. M., Ayad, N. B., Hyzy, S. L., Boyan, B. D., & Olivares-Navarrete, R. (2017). Dental implant surface chemistry and energy alter macrophage activation in vitro. *Clinical Oral Implants Research*, 28(4), 414–423.
<https://doi.org/10.1111/clr.12814>
- Howe, M. S., Keys, W., & Richards, D. (2019). Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis. In *Journal of Dentistry* (Vol. 84, pp. 9–21). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.03.008>
- Insua, A., Monje, A., Wang, H. L., & Miron, R. J. (2017). Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 105(7), 2075–2089.
<https://doi.org/10.1002/JBM.A.36060>
- Ivanovski, S., Bartold, P. M., & Huang, Y. S. (2022). The role of foreign body response in peri-implantitis: What is the evidence? *Periodontology 2000*, 90(1), 176–185.
<https://doi.org/10.1111/PRD.12456>
- Kämmerling, L., Fisher, L. E., Antmen, E., Simsek, G. M., Rostam, H. M., Vrana, N. E., & Ghaemmaghami, A. M. (2021). Mitigating the foreign body response through ‘immune-instructive’ biomaterials. *Journal of Immunology and Regenerative Medicine*, 12, 100040. <https://doi.org/10.1016/J.REGEN.2021.100040>
- Khan, I. A., & Bordoni, B. (2023). Histology, Osteoclasts. In StatPearls Publishing (Ed.), *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554489/>
- Kim, K. T., Eo, M. Y., Nguyen, T. T. H., & Kim, S. M. (2019). General review of titanium toxicity. *International Journal of Implant Dentistry*, 5(1), 10.
<https://doi.org/10.1186/S40729-019-0162-X>

- Klopfleisch, R., & Jung, F. (2017). The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 105(3), 927–940. <https://doi.org/10.1002/JBM.A.35958>
- Kurtzman, G. M., Horowitz, R. A., Johnson, R., Prestiano, R. A., & Klein, B. I. (2022). The systemic oral health connection: Biofilms. *Medicine (Baltimore)*, 101(46), e30517. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030517>
- Loi, F., Córdova, L. A., Zhang, R., Pajarinen, J., Lin, T. H., Goodman, S. B., & Yao, Z. (2016). The effects of immunomodulation by macrophage subsets on osteogenesis in vitro. *Stem Cell Research and Therapy*, 7(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0276-5>
- Luo, M., Zhao, F., Cheng, H., Su, M., & Wang, Y. (2024). Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*, 15, 1352946. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1352946>
- Lyapina, M., Cekova, M., Deliverska, M., Galabov, J., & Kisselova, A. (2017). IMMUNOTOXICOLOGICAL ASPECTS OF BIOCOMPATIBILITY OF TITANIUM. *Journal of IMAB – Annual Proceeding Scientific Papers*, 23(2), 1550–1559. <https://doi.org/10.5272/JIMAB.2017232.1550>
- Mendoza, I. L.-I. de, Setien-Olarra, A., Fuente, A. M. G.-D. la, Aguirre-Urizar, J. M., & Marichalar-Mendia, X. (2022). Role of proinflammatory mutations in peri-implantitis: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Implant Dentistry*, 8(1), 2. <https://doi.org/10.1186/S40729-022-00400-Y>
- Meunier Justin. (2020). *Influence de la prise de médicaments sur l'ostéointégration en implantologie orale* [Thesis, Université de Lorraine]. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298206v1>
- Mohammadi, H., Roochi, M. M., Sadeghi, M., Garajei, A., Heidar, H., Meybodi, A. A., Dallband, M., Mostafavi, S., Mostafavi, M., Salehi, M., Tadakamadla, J., Sadeghi-Bahmani, D., & Brand, S. (2021). Association between interleukin-1 polymorphisms and susceptibility to dental peri-implant disease: A meta-analysis. *Pathogens*, 10(12), 1600. <https://doi.org/10.3390/pathogens10121600>

- Moraschini, V., & Barboza, E. d. S. P. (2016). Success of dental implants in smokers and non-smokers: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(2), 205–215.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.08.996>
- Mustapha, A. D., Salame, Z., & Chrcanovic, B. R. (2021). Smoking and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*, 58(1), 39.
<https://doi.org/10.3390/MEDICINA58010039>
- Nahian, A., & AlEsa, A. M. (2023). Histology, Osteocytes. In StatPearls Publishing (Ed.), *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558990/>
- Nahian, A., & Davis, D. D. (2022). Histology, Osteoprogenitor Cells. In StatPearls Publishing (Ed.), *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559160/>
- Najeeb, S., Zafar, M. S., Khurshid, Z., Zohaib, S., Hasan, S. M., & Khan, R. S. (2017). Bisphosphonate releasing dental implant surface coatings and osseointegration: A systematic review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 12(5), 369–375.
<https://doi.org/10.1016/J.JTUMED.2017.05.007>
- Naujokat, H., Kunzendorf, B., & Wiltfang, J. (2016). Dental implants and diabetes mellitus—a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry*, 2(1), 5.
<https://doi.org/10.1186/S40729-016-0038-2>
- Noskovicova, N., Hinz, B., & Pakshir, P. (2021). Implant Fibrosis and the Underappreciated Role of Myofibroblasts in the Foreign Body Reaction. *Cells*, 10(7), 1794. <https://doi.org/10.3390/CELLS10071794>
- Noumbissi, S., Scarano, A., & Gupta, S. (2019). A Literature Review Study on Atomic Ions Dissolution of Titanium and Its Alloys in Implant Dentistry. *Materials*, 12(3), 368. <https://doi.org/10.3390/MA12030368>
- Pandey, C., Rokaya, D., & Bhattarai, B. P. (2022). Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. *BioMed Research International*, 2022, 6170452. <https://doi.org/10.1155/2022/6170452>

- Poli, P. P., de Miranda, F. V., Polo, T. O. B., Santiago-Júnior, J. F., Neto, T. J. L., Rios, B. R., Assunção, W. G., Ervolino, E., Maiorana, C., & Faverani, L. P. (2021). Titanium Allergy Caused by Dental Implants: A Systematic Literature Review and Case Report. *Materials (Basel, Switzerland)*, 14(18), 5239. <https://doi.org/10.3390/MA14185239>
- Qassadi, W., Alshehri, T., Alshehri, A., ALonazi, K., & Aldhayan, I. (2018). Review on Dental Implantology. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 71(1), 2217–2225. <https://doi.org/10.12816/0045293>
- Ravidà, A., Galli, M., Siqueira, R., Saleh, M. H. A., Galindo-Moreno, P., & Wang, H. L. (2020). Diagnosis of peri-implant status after peri-implantitis surgical treatment: Proposal of a new classification. *Journal of Periodontology*, 91(12), 1553–1561. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0124>
- Razzi, F., Fratila-Apachitei, L. E., Fahy, N., Bastiaansen-Jenniskens, Y. M., Apachitei, I., Farrell, E., & Zadpoor, A. A. (2020). Immunomodulation of surface biofunctionalized 3D printed porous titanium implants. *Biomedical Materials*, 15(3), 035017. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab7763>
- Renvert, S., Persson, G. R., Pirih, F. Q., & Camargo, P. M. (2018). Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl 1), S304–S312. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0588>
- Rowe, P., Koller, A., & Sharma, S. (2023). Physiology, Bone Remodeling. In StatPearls Publishing (Ed.), *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499863/>
- Sadowsky, S. J. (2019). Occlusal overload with dental implants: a review. *International Journal of Implant Dentistry*, 5(1), 29. <https://doi.org/10.1186/S40729-019-0180-8>
- Salomó-Coll, O., Maté-Sánchez de Val, J. E., Ramírez-Fernandez, M. P., Hernández-Alfaro, F., Gargallo-Albiol, J., & Calvo-Guirado, J. L. (2016). Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II. *Clinical Oral Implants Research*, 27(7), 896–903. <https://doi.org/10.1111/clr.12707>

- Santostasi, N., Gerardi, D., Rinaldi, F., Bernardi, S., Bianchi, I., Pinchi, V., Piattelli, M., & Varvara, G. (2024). Relationship between interleukin 1 (IL-1) genetic polymorphism and periimplantitis: systematic literature review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 28(10), 3566–3582. https://doi.org/10.26355/EURREV_202405_36293
- Sattler, S. (2017). The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. In Springer (Ed.), *Advances in experimental medicine and biology* (Vol. 1003, pp. 3–14). Adv Exp Med Biol. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8_1
- Sheikh, A. (2018). *Allergie aux implants dentaires en titane : revue de la littérature* [Thesis, UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES]. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02025143/file/Dentaire_Sheikh_Aisha_DUMAS.pdf
- Soler, M. D., Hsu, S. M., Fares, C., Ren, F., Jenkins, R. J., Gonzaga, L., Clark, A. E., O’neill, E., Neal, D., & Esquivel-Upshaw, J. F. (2020). Titanium Corrosion in Peri-Implantitis. *Materials (Basel, Switzerland)*, 13(23), 5488. <https://doi.org/10.3390/MA13235488>
- Sotova, C., Yanushevich, O., Kriheli, N., Grigoriev, S., Evdokimov, V., Kramar, O., Nozdrina, M., Peretyagin, N., Undritsova, N., Popelyshkin, E., & Peretyagin, P. (2023). Dental Implants: Modern Materials and Methods of Their Surface Modification. *Materials*, 16(23), 7383. <https://doi.org/10.3390/MA16237383>
- Spatz, H., & Pasciucco, P. (2023). Dental Implants. *Dental Science for the Medical Professional An Evidence-Based Approach*, 141–144. https://doi.org/10.1007/978-3-031-38567-4_14
- Staubli, N., Walter, C., Schmidt, J. C., Weiger, R., & Zitzmann, N. U. (2017). Excess cement and the risk of peri-implant disease – a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 28(10), 1278–1290. <https://doi.org/10.1111/CLR.12954>
- Stiller, H. L., Ionfrida, J., Kämmerer, P. W., & Walter, C. (2024). The Effects of Smoking on Dental Implant Failure: A Current Literature Update. *Dentistry Journal*, 12(10), 311. <https://doi.org/10.3390/DJ12100311>
- Swalsky, A., Noumbissi, S. S., & Wiedemann, T. G. (2024). The systemic and local interactions related to titanium implant corrosion and hypersensitivity reactions: a

- narrative review of the literature. *International Journal of Implant Dentistry*, 10(1), 58. <https://doi.org/10.1186/S40729-024-00578-3>
- Tao, L. Y., Łagosz-Ćwik, K. B., Hogervorst, J. M. A., Schoenmaker, T., Grabiec, A. M., Forouzanfar, T., van der Weijden, F. A., & de Vries, T. J. (2022). Diabetes Medication Metformin Inhibits Osteoclast Formation and Activity in In Vitro Models for Periodontitis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 777450. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.777450>
- Trindade, R., Albrektsson, T., Galli, S., Prgomet, Z., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2018). Bone immune response to materials, part I: Titanium, peek and copper in comparison to sham at 10 days in rabbit tibia. *Journal of Clinical Medicine*, 7(12), 526. <https://doi.org/10.3390/jcm7120526>
- Trindade, R., Albrektsson, T., Galli, S., Prgomet, Z., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2019). Bone immune response to materials, Part II: Copper and polyetheretherketone (PEEK) compared to titanium at 10 and 28 days in rabbit tibia. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6). <https://doi.org/10.3390/jcm8060814>
- Trindade, R., Albrektsson, T., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2016). Foreign Body Reaction to Biomaterials: On Mechanisms for Buildup and Breakdown of Osseointegration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(1), 192–203. <https://doi.org/10.1111/cid.12274>
- Vasconcelos, D. M., Santos, S. G., Lamghari, M., & Barbosa, M. A. (2016). The two faces of metal ions: From implants rejection to tissue repair/regeneration. *Biomaterials*, 84, 262–275. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2016.01.046>
- Veiseh, O., & Vegas, A. J. (2019). Domesticating the foreign body response: Recent advances and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 144, 148–161. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2019.08.010>
- Wang, J., Meng, F., Song, W., Jin, J., Ma, Q., Fei, D., Fang, L., Chen, L., Wang, Q., & Zhang, Y. (2018). Nanostructured titanium regulates osseointegration via influencing macrophage polarization in the osteogenic environment. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 4029–4043. <https://doi.org/10.2147/IJN.S163956>

- Wang, X., Li, Y., Feng, Y., Cheng, H., & Li, D. (2019). Macrophage polarization in aseptic bone resorption around dental implants induced by Ti particles in a murine model. *Journal of Periodontal Research*, 54(4), 329–338. <https://doi.org/10.1111/jre.12633>
- Yang, C., Wang, W., Zhu, K., Liu, W., Luo, Y., Yuan, X., Wang, J., Cheng, T., & Zhang, X. (2019). Lithium chloride with immunomodulatory function for regulating titanium nanoparticle-stimulated inflammatory response and accelerating osteogenesis through suppression of MAPK signaling pathway. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 7475–7488. <https://doi.org/10.2147/IJN.S210834>
- Yatim, K. M., & Lakkis, F. G. (2015). A Brief Journey through the Immune System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 10(7), 1274–1281. <https://doi.org/10.2215/CJN.10031014>
- Zhao, J., Li, J., Xu, A., Xu, Y., He, F., & Mao, Y. (2023). IRAK4 inhibition: an effective strategy for immunomodulating peri-implant osseointegration via reciprocally-shifted polarization in the monocyte-macrophage lineage cells. *BMC Oral Health*, 23(1), 265. <https://doi.org/10.1186/S12903-023-03011-0>
- Zhou, A., Yu, H., Liu, J., Zheng, J., Jia, Y., Wu, B., & Xiang, L. (2020). Role of Hippo-YAP Signaling in Osseointegration by Regulating Osteogenesis, Angiogenesis, and Osteoimmunology. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 8, p. 780). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00780>
- Zhou, Z., Shi, Q., Wang, J., Chen, X., Hao, Y., Zhang, Y., & Wang, X. (2021). The unfavorable role of titanium particles released from dental implants. *Nanotheranostics*, 5(3), 321–332. <https://doi.org/10.7150/NTNO.56401>

A reação imunológica depois da colocação de implantes dentários e fatores imunológicos que contribuem para a sua perda

V. Anexo

Algumas das figuras esquemáticas apresentadas nesta tese foram especialmente realizadas no âmbito deste trabalho, com base em conceitos provenientes da literatura científica. Estas ilustrações têm como objetivo facilitar a compreensão de certos mecanismos imunológicos, respeitando a coerência científica. Outros esquemas foram retomados a partir de publicações existentes, com a autorização dos respetivos autores ou no respeito das condições de reprodução autorizadas.

Anexo 1: Autorização de reprodução de figuras

Figura 15: Fatores associados à perda de implantes dentários com envolvimento da resposta imunitária

Reproduzido de "Peri-Implantitis": A Complication of a Foreign Body or a Man-Made "Disease". Facts and Fiction de (Albrektsson et al., 2016)

Licença obtida por meio da plataforma Copyright com : Pedido nº 6037770957158

12/06/2025 20:36 RightsLink Printable License

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jun 12, 2025

This Agreement between Julia Gout ("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	6037770957158
License date	May 28, 2025
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Clinical Implant Dentistry and Related Research
Licensed Content Title	"Peri-Implantitis": A Complication of a Foreign Body or a Man-Made "Disease". Facts and Fiction
Licensed Content Author	Hugo De Bruyn, David Cochran, Luigi Canullo, et al
Licensed Content Date	May 30, 2016
Licensed Content Volume	18
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	10
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Electronic
Portion	Figure/table



Thank you for your order!

Dear Mrs. Julia Gout,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Egas Moniz
Order Date: May 28, 2025
Order Number: 6037770957158
Publication: Clinical Implant Dentistry and Related Research
Title: "Peri-Implantitis": A Complication of a Foreign Body or a Man-Made "Disease". Facts and Fiction
Type of Use: Dissertation/Thesis
Order Total: 0.00 EUR

[View or print complete details of your order and the publisher's terms and conditions.](#)

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Anexo 2: Autorização de reprodução de figuras

Figura 10: Ancoragem óssea de dente natural vs implante dentário

O dente está ancorado por um LPD com rica inervação e vascularização, enquanto está ancorado diretamente no osso que apresenta inervação e fluxo sanguíneo muito reduzido. Figura reproduzida de “Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction?” de Albrektsson et al. (2014)

Licença obtida por meio da plataforma Copyright com : Pedido nº 603776143429

12/06/2025 20:34

RightsLink Printable License

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 12, 2025

This Agreement between Julia Gout ("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	6037761434729
License date	May 28, 2025
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Clinical Implant Dentistry and Related Research
Licensed Content Title	Is Marginal Bone Loss around Oral Implants the Result of a Provoked Foreign Body Reaction?
Licensed Content Author	Ann Wennerberg, Alberto Turri, Lars Sennerby, et al
Licensed Content Date	Sep 4, 2013
Licensed Content Volume	16
Licensed Content Issue	2
Licensed Content Pages	11
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Electronic
Portion	Figure/table



Thank you for your order!

Dear Mrs. Julia Gout,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Egas Moniz
Order Date: May 28, 2025
Order Number: 6037761434729
Publication: Clinical Implant Dentistry and Related Research
Title: Is Marginal Bone Loss around Oral Implants the Result of a Provoked Foreign Body Reaction?
Type of Use: Dissertation/Thesis
Order Total: 0.00 EUR

View or print complete details of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>

