



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**COMPORTAMENTO DO BIOFILME BACTERIANO EM
SUPERFÍCIES DE IMPLANTES COM DIFERENTES
TRATAMENTOS DE SUPERFÍCIE**

Trabalho submetido por
Maura Filipa Fernandes de Castro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

fevereiro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**COMPORTAMENTO DO BIOFILME BACTERIANO EM
SUPERFÍCIES DE IMPLANTES COM DIFERENTES
TRATAMENTOS DE SUPERFÍCIE**

Trabalho submetido por
Maura Filipa Fernandes de Castro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José João Mendes

fevereiro de 2019

Dedicatória

Dedico-lhe a si, Professor Doutor José Martins dos Santos, porque há dois anos prometemos que íamos fazer este trabalho juntos. Emprestou a sua caneta, mas a promessa foi cumprida.

“Os loucos abrem os caminhos que depois emprestam aos sensatos”

Carlo Dossi

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor José João Mendes que me ensinou a ver a perspetiva do professor, do gestor e do ser humano. É um grande exemplo de como ser resiliente. Será sempre uma referência para mim.

Ao Mestre António José de Sousa que estimula todos os dias a audácia de quem o rodeia, e nunca deixou que a estagnação fizesse parte do meu percurso. Este projeto também é seu.

Aos professores que me ensinaram todos os dias a ser melhor na minha futura profissão.

Aos meus pais pelo esforço para me darem esta oportunidade na vida.

À AEISCSEM que me fez sair da zona de conforto. Agradeço a todos os que fizeram com que fosse uma experiência inesquecível, onde aprendi verdadeiramente o significado do espírito de equipa, compromisso e lealdade. Vocês foram família quando a minha não estava perto.

À minha parceira Jorne, por ter sido o meu pilar académico nestes últimos dois anos. Agradeço toda a paciência e por nunca ter largado a minha mão.

Aos partners pela entre ajuda durante o curso, ao João, Luísa, Pedro, Gonçalo e Miguel que fizeram os meus dias muito mais felizes.

À Mariana e à Inês por toda a disponibilidade e ajuda.

À Inês por ser a minha pessoa, à Marta que abracei como uma irmã, ao Miguel por me compreender como ninguém, ao Leonel porque me desafia a ser melhor.

Ao Revis por ser um verdadeiro companheiro nos vários segmentos da minha vida, por toda a compreensão, lealdade e paciência.

Ao Moedas e Abreu por toda a confiança e apoio.

RESUMO

A utilização cada vez mais frequente de implantes dentários como opção de tratamento tem levado à avaliação das características topográficas e tratamentos de superfície dos mesmos, com o objetivo de beneficiar a osteointegração e inibir a adesão do biofilme bacteriano, de modo a aumentar a sua longevidade.

A obtenção da composição química e rugosidade ideal da superfície dos implantes dentários é ainda uma incerteza atualmente, porque nem sempre se verifica uma resposta celular e adesão bacteriana como seria desejável.

Ainda não foi descrito um padrão ideal de superfície uma vez que diferentes espécies de bactérias, assumem comportamentos variáveis.

Por outro lado, também o comportamento *in vitro* não é coerente com o comportamento *in vivo*, traduzindo-se numa controvérsia quanto à superfície ideal do implante dentário.

Os objetivos deste trabalho são: realizar uma revisão da literatura para entender a formação do biofilme bacteriano, compreender os conceitos de periodontite e peri-implantite, apresentar os diferentes tratamentos de superfície disponíveis nos implantes de titânio (características físicas, químicas e biomiméticas) e relacionar a adesão bacteriana com as diferentes modificações de superfície implantar.

Palavras-chave: implante dentário, biofilme, modificação superfície, topografia de superfície, peri-implantite

ABSTRACT

The clinical use of dental implants has raised the question if its topographic characteristics and surface treatment can benefit the dental implant osseointegration and inhibit the adhesion of the bacterial biofilm, increasing the longevity of the treatment.

The ideal chemical composition and surface roughness of dental implants remain uncertain mainly because bacterial adhesion and cellular response are not the ideal.

On the other hand, implant surface's in vitro results are not in agreement with in vivo studies results, highlighting the uncertainty of the best surface for dental implants.

Therefore, this study aimed to review the bacterial biofilm formation, to understand the periodontitis and peri-implantitis concepts, to present the different surface modifications (physical, chemical and biomimetic characteristics) and to relate de bacterial adhesion with the diferent implant surface modifications.

Keywords: dental implants, biofilm, surface modifications, surface topography, peri-implantitis

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	17
1. Implante Dentário.....	17
1.1 Osteointegração e Sucesso clínico do implante dentário	17
2. Tipos de Tratamento da superfície dos implantes de titânio.....	22
2.1 Superfícies Maquinadas	23
2.2 Superfícies Macrotextrizadas	24
2.2.1 Spray de Plasma de Titânio.....	24
2.2.2 Spray Plasma Hidroxiapatite	24
2.2.3 Modificada por feixe de laser	25
2.3 Superfícies Microtexturizadas	25
2.3.1 Ataque ácido.....	25
2.3.2 Jateamento + Ataque Ácido	26
2.3.3 Jateamento com Óxido de Alumínio (Al_2O_3).....	26
2.4 Superfícies Nanotextrizadas	27
2.5 Superfícies Biomiméticas	27
3. Microbioma oral e formação do biofilme.....	29
3.1 Microbioma oral.....	29
3.2 Formação do biofilme.....	31
4. Adesão Bacteriana	36
5. Superfícies de Implantes em Zircónia e Adesão Bacteriana	39
6. A peri-implantite e doença periodontal.....	40
7. Modificação da Superfície Implantar – Perspectivas futuras	43
7.1 Hidroxiapatita e Revestimentos Nanocompostos	44
7.2 Fatores de Crescimento	45

<i>7.3 Proteínas da Matriz Extra Celular</i>	45
<i>7.4 Péptidos</i>	46
III. CONCLUSÃO	48
IV. BIBLIOGRAFIA	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Corte transversal da região dento-alveolar (A) e implante dentário e mucosa (B) (Ivanovski & Lee, 2018)

Figura 2: Conexão protética de hexágono externo e conexão protética de hexágono interno (Misch, Strong & Bidez, 2015)

Figura 3: Complexos microbiológicos presentes no biofilme subgengival (Adaptado de Teles, Teles, Frias-Lopes, Paste & Haffajee, 2013)

Figura 4: Co-agregação das bactérias na cavidade oral (Frédéric, Michel & Selena, 2018)

Figura 5: Processo de formação do biofilme bacteriano sobre a superfície do implante. (Damiati et al, 2018).

Figura 6: Ausência e presença de periodontite/ausência e presença de peri-implantite (Frédéric, Michel & Selena, 2018)

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela de Classificação dos tipos de superfície de implantes de titânio
(Adaptado de Carvalho *et al*, 2009)

Tabela 2 – Descrição dos vários benefícios da comunicação interespecies no biofilme
(adaptado de Mahajan, Singh, Kashyap, Kumar & Mahajan, 2013).

LISTA DE ABREVIATURAS

BMP – Bone Morphogenetic protein

EPS – Extracellular Polymeric Substance

HF – Hydrofluoric acid

Nd YAG – Neodymium – Yttrium Aluminum Garnet

SLA – Sand blasted, Large grit, Acid etching

RGD – Arg-Gly-Asp

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

I. INTRODUÇÃO

Os implantes dentários são considerados a melhor opção de reabilitação de dentes ausentes (Ionescu, Brambilla, Azzola, Ottobell, *et al.*, 2018). São produzidos sobretudo em titânio devido às suas propriedades mecânicas e de biocompatibilidade (Ionescu, Brambilla, Azzola, Ottobell, *et al.*, 2018).

As propriedades do titânio tornam-no ideal para a osteointegração, que é determinante no sucesso clínico e longevidade do implante dentário (Wirth, Tahiri, Khoshroo, Rasoulianboroujeni, Dentino & Tayebi, 2017).

Anualmente, mais de 1,2 milhões de cirurgias de colocação de implantes dentários sejam realizadas na Europa, sendo expectável que este número aumente (Kommerein, Doll, Stumpp & Stiesch, 2018).

Existem duas características determinantes para a manipulação da osteointegração: o *design* do implante e o tratamento da superfície implantar (Wirth, Tahiri, Khoshroo, Rasoulianboroujeni, Dentino & Tayebi, 2017).

O titânio é considerado o *gold standard* para a osteointegração (Rupp, Liang, Geis-Gerstofner *et al.*, 2018). O titânio puro, comercializado atualmente, apresenta vários graus de pureza que poderão ir de um a quatro, baseado nas características dos seus elementos, como oxigénio, carbono e ferro. O grau cinco, conhecido como Ti-6Al-4V, incorpora 6% de alumínio e 4% de vanádio, demonstrando grandes propriedades mecânicas (Annunziata & Guida, 2015). Os implantes dentários normalmente classificam-se entre os graus quatro e cinco (Annunziata & Guida, 2015).

As características da superfície do implante constituem um dos seis fatores fulcrais para o sucesso a longo prazo dos implantes dentários e estas características ao sofrerem modificações, exponenciam a biocompatibilidade do titânio e, por conseguinte, a osteointegração (Yeo, 2014).

Inicialmente, os implantes de titânio apresentavam superfícies maquinadas ou polidas, sem tratamento de superfície. Atualmente, estes tipos de implantes ainda são usados como o “*gold standard*” em grupos de controlo de estudos clínicos. Porém, nos últimos trinta anos, foram desenvolvidas modificações nas superfícies dos implantes, para

melhorar a sua performance clínica. O número de tipos de superfícies disponíveis atualmente é quase ilimitado. Por esta razão, tem sido difícil conseguir agrupar por categorias, sem ser pelo seu método de produção. Foi proposta, então, uma categorização através do seu material (titânio, por exemplo) e tratamento a que foi submetida a superfície (técnica). É também assim que se define a sua superfície física, nomeadamente se é micro ou nanoescala, micro ou nanorugosidade, entre outros (Annunziata & Guida, 2015).

Todas estas características foram fortemente melhoradas, sobretudo em termos de superfície, de forma a aumentar a rugosidade e espessura da camada de óxido de titânio. Estas modificações também melhoraram a energia de superfície e a molhabilidade (Ionescu *et al.*, 2018).

A molhabilidade do implante determina a cascata biológica de eventos entre o biomaterial e o hospedeiro, e esta é modulada por características da superfície, como a rugosidade obtida de forma química e a rugosidade obtida de forma física (Rupp *et al.*, 2014).

Os diferentes métodos de modificação da superfície do implante podem dividir-se em duas grandes categorias: método de adição e método de subtração. O método de adição produz superfícies rugosas através da aplicação de *spray* de plasma com partículas de titânio ou hidroxiapatite. Já o método de subtração, produz superfícies rugosas através de *laser*, ataque ácido ou anodização (Wirth *et al.*, 2017).

Os implantes de titânio são concebidos para atingirem uma longevidade entre os 20 e os 25 anos, mas aproximadamente 10% dos mesmos apresentam uma falha prematura, devido à causa mais comum: infeção bacteriana no primeiro ano de colocação (Ribeiro, Monteiro & Ferraz, 2012; Damiati, Eales, Nobbs, Su *et al.*, 2018).

Bactérias como *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* têm um papel importante na inflamação tecidual em torno dos implantes, nomeadamente na peri-implantite (Ribeiro, Monteiro & Ferraz, 2012; Holmberg *et al.*, 2013; Damiati, Eales, Nobbs, Su *et al.*, 2018).

A mucosite peri-implantar é caracterizada por sangramento à sondagem e sinais visíveis de inflamação na periferia do implante. A peri-implantite está associada a deposição de placa bacteriana com uma condição patogénica e perda óssea progressiva.

Pode assumir-se que a mucosite peri-implantar precede a peri-implantite (Caton, Armitage, Berglund, Chapple *et al.*, 2018).

A elevada rugosidade e hidrofília, são sugestivas de apresentarem um papel importante na adesão e colonização bacteriana nas superfícies implantares, porém também apresentam benefícios para o processo de osteointegração e, por conseguinte, a redução destas características tem consequências determinantes (Ionescu *et al.*, 2018).

As infeções associadas ao implante são atribuídas à formação de biofilme bacteriano. O transporte bacteriano, o primeiro contacto com a superfície, o seu desenvolvimento e alterações, pode ser descrito de forma física e química. Esta formação de biofilme na superfície implantar está intimamente relacionada com características físicas e químicas de ambas as partes (Ploux *et al.*, 2010).

Para se conceber um implante com elevada osteointegração e forte inibição bacteriana, é necessário compreender as interações celulares com as superfícies implantares modificadas ao nível nanométrico (Kirmanidou, Sidira, Drosou, Bennani *et al.*, 2016).

Atualmente, os estudos estão dirigidos para a prevenção da formação do biofilme, no entanto, apesar de os estudos *in vitro* sobre agentes antibacterianos serem promissores, existe uma enorme variabilidade nas condições em que os mesmos são realizados. (Hickok, Shapiro & Chen, 2017).

A presente monografia tem como objetivos entender a formação do biofilme bacteriano, compreender os conceitos de periodontite e peri-implantite, apresentar os diferentes tratamentos de superfície disponíveis nos implantes de titânio (características físicas, químicas e biomiméticas) e relacionar a adesão bacteriana com as diferentes modificações das superfícies de implantes.

Para este efeito foi efectuada uma pesquisa bibliográfica de artigos no PubMed e ResearchGate. As palavras-chave introduzidas no motor de pesquisa foram “dental implant”, “biofilm”, “surface modifications”, “surface topography” e “peri-implantitis”.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Implante Dentário

Os implantes dentários são utilizados na reabilitação de espaços edêntulos há mais de 5 décadas a partir dos estudos pioneiros de Branemark (Mukawa, Higuchi, Furuyama & Baba, 2018).

Nestes estudos, dispositivos de titânio foram introduzidos em patas de coelho e, posteriormente, observou-se a formação de tecido ósseo ao seu redor, processo originalmente definido por osteointegração (Dhinakarsamy & Jayesh, 2015).

1.1 Osteointegração e Sucesso clínico do implante dentário

Osteointegração consiste no contato direto entre tecido ósseo e a superfície do implante sujeito a cargas funcionais (Branemark *et al.*, 1985). Nos últimos anos, este conceito tem sofrido modificações, mas, conceptualmente todos se referem à união direta entre o tecido ósseo e a superfície do implante, a um nível microscópico (Figura 1). A osteointegração é determinada não só pelo estado dos tecidos *per se*, mas também pela técnica de colocação do implante (Albrektsson, 1983).

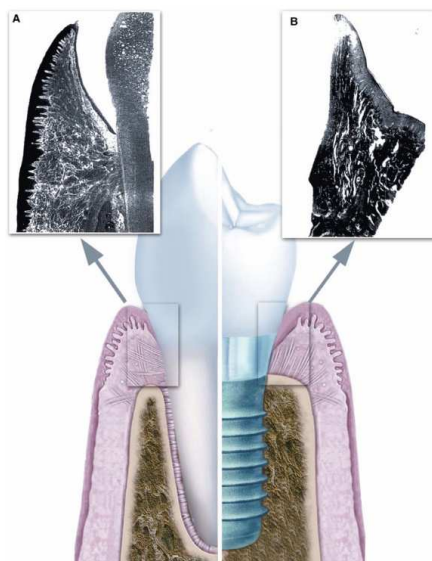


Figura 1 – Corte transversal da região dento-alveolar (A) e implante dentário e mucosa (B) (Ivanovski & Lee, 2018)

De uma forma geral, uma osteointegração saudável do implante é uma condição obrigatória para o seu sucesso clínico, e depende das características químicas, físicas, mecânicas, topográficas e tridimensionais do implante (Ogle, 2015). Salientam-se características como a interface protética, a presença ou ausência de rosca, macro irregularidades adicionais e a forma do implante propriamente dita (Sycaras, Lacopino, Marker, Triplett & Woody, 2000).

A estabilidade do implante-conexão protética é importante para minimizar complicações biológicas, já que existe evidência de complicações biológicas relacionadas com complicações técnicas (Ivanovski & Lee, 2018).

Quando o implante dentário ou o conector protético são colocados na cavidade oral, há uma colonização bacteriana imediata nas suas interfaces (Furst, Salvi, Lang & Perrson, 2007).

A natureza da conexão (externa ou interna) pode provocar consequências quanto às complicações técnicas, como a perda de torque do parafuso e nesse sentido, a conexão interna parece oferecer mais vantagens (Figura 2) (Ivanovski & Lee, 2018).

Quando o implante é colocado e a conexão protética é adaptada, cria-se um nicho disponível para a colonização de bactérias na cavidade oral, porém, inicialmente os sulcos estão livres da presença de bactérias (Payne, Johnson, Kok, Gomes-Neto, Ramer-Tait, Schmid & Hutkins, 2017).

À posteriori, as bactérias conseguem colonizar o nicho, que existe na interface entre o implante e a conexão protética, e residem dentro dos componentes internos dos implantes, que lhes confere um ambiente protegido quanto às defesas do hospedeiro (Ivanovski & Lee, 2018).

A forma do interface implante-conexão protética determina o tamanho do *microgap* e por conseguinte, influencia o grau de microinfiltração bacteriana e, assim, as consequências biológicas como a inflamação dos tecidos circundantes, ou até mesmo a perda óssea (Ivanovski & Lee, 2018).



Figura 2 – Conexão protética de hexágono externo e conexão protética de hexágono interno (Misch, Strong & Bidez, 2015)

Todas estas características foram fortemente melhoradas, sobretudo em termos de superfície, de forma a aumentar a rugosidade e espessura da camada de óxido de titânio. Estas modificações também melhoraram a energia de superfície e a molhabilidade (Ionescu *et al.*, 2018).

A molhabilidade da superfície implantar é uma característica intimamente relacionada com a adesão celular e é também uma chave para o sucesso da osteointegração. Quanto maior a energia de superfície, maior a molhabilidade. Quanto maior for a hidrofília da superfície, maior afinidade existe para as proteínas osteogénicas (Wirth *et al.*, 2017).

Características implantares como a topografia, energia de superfície, espessura de óxido e a composição do óxido influenciam a resposta biológica aos implantes. A molhabilidade, define-se pelo ângulo de contacto que, quando é superior a 90°, significa que a superfície é hidrofóbica. Aumentando a molhabilidade do implante, a adesão de fibrina e a atividade osteoblástica é favorecida, e migram ao longo da superfície implantar (Damiati *et al.*, 2018).

A hidrofília da superfície é uma característica com grande impacto no que toca à formação de biofilme, mesmo quando são comparadas estruturas de metal com características topográficas idênticas. Quando essas superfícies apresentam maior hidrofobia, há menor formação de biofilme (Roehling *et al.*, 2017).

A topografia do implante apresenta um papel importante na osteointegração e inclui características macroscópicas, microscópicas e nanométricas (Barfeie, Wilson & Rees, 2015).

A estratégia mais usada para melhorar o interface osso/implante é a modificação da topografia em macro, micro e nanorugosa (Wennerberg & Albrektsson, 2009).

A macro topografia refere-se à geometria do implante, incluindo o seu parafuso rosqueado e poros visíveis (Barfeie, Wilson & Rees, 2015).

A micro-rugosidade refere-se à escala entre 1 a 100 micrómetros e apresenta ótimos resultados em termos de osteointegração (Barfeie, Wilson & Rees, 2015).

São as modificações da superfície microtopográfica que aumentam a área superficial, nomeadamente através de caracterizações como poços, sulcos e protruções (Smeets *et al.*, 2016).

A nano-rugosidade refere-se à escala entre 1 a 100 nanómetros e está intimamente relacionada com a promoção da absorção de proteínas e atividade dos osteoblastos. A nanotopografia aumenta a energia de superfície, e por conseguinte a molhabilidade da superfície, aumentando a interação celular e proteica (Barfeie, Wilson & Rees, 2015).

Estudos sugerem que a rugosidade da superfície do implante, bem como, a sua composição química têm um impacto determinante na quantidade e qualidade de biofilme formado (Ivanovski & Lee, 2018)

As superfícies revestidas de hidroxiapatite e superfícies rugosas estão cada vez mais associadas ao aumento da incidência de complicações biológicas (Ivanovski & Lee, 2018).

2. Tipos de Tratamento da superfície dos implantes de titânio

O tratamento de superfície dos implantes de titânio pretende modificar e manter as propriedades desejáveis ao substrato do mesmo, e pode dividir-se em duas categorias: métodos de adição e métodos de subtração (Wirth *et al.*, 2017). Conceptualmente, os tratamentos de superfície promovem a molhabilidade, adesão celular, proliferação e osteointegração (Wirth *et al.*, 2017).

Em relação aos métodos de adição, ocorre o acréscimo de outros materiais à superfície, e classificam-se em de revestimento ou de impregnação (Jemat, Ghazall, Razall & Otsuka, 2015). Enquanto que no tratamento de adição por impregnação, o agente químico ou material é totalmente integrado no titânio (ex: fosfato de cálcio), no tratamento de revestimento, a adição de um agente químico ou material é efetuada por camadas e superficialmente (ex: *spray* de plasma de titânio, *spray* de plasma de hidroxiapatite, alumina ou fosfato de cálcio biomimético) (Le Guéhennec, Soueidan, Layrolle & Amouriq, 2007).

Em relação aos métodos de subtração, é efectuada uma remoção da camada do substrato ou deformação plástica da superfície, tendo como resultado a produção de rugosidades (ex: jateamento com grãos de areia, partículas de cerâmica, ataque ácido e anodização) (Jemat, Ghazall, Razall & Otsuka, 2015). Se esta subtração for efetuada fisicamente, este tipo de tratamento de superfície envolve uma sequência de moldagem, remoção, maquinagem e jateamento por força física (Le Guéhennec, Soueidan, Layrolle & Amouriq, 2007). No entanto, se a remoção do material da superfície for feita quimicamente, por exemplo através de ataque ácido, não é usada apenas para alterar a rugosidade da superfície, mas também para alterar a sua composição, aumentar a molhabilidade e a energia de superfície (Jemat, Ghazall, Razall & Otsuka, 2015).

Os tratamentos de superfície essencialmente promovem a molhabilidade, adesão celular, proliferação e osteointegração (Wirth *et al.*, 2017)

Globalmente, as superfícies de implantes de titânio podem ser classificadas em cinco grupos: maquinadas, macrotextrizadas, microtetrizadas, nanotetrizadas e biomiméticas (Tabela 1) (Carvalho, Pellizzer, Moraes, Falcón-Antenucci & Junior, 2009)

Tabela 1 – Tabela de Classificação dos tipos de superfície de implantes de titânio (Adaptado de Carvalho et al, 2009).

Implantes de Titânio	
Tipo de Superfície	Tratamento de Superfície
Superfície Maquinada	
Superfície Macrotextrizada	- Spray Plasma de Titânio - Spray Plasma Hidroxiapatita - Modificada por Feixe de Laser
Superfície Microtetrizada	- Ataque Ácido - Jateamento + Ataque Ácido - Jateamento + Óxido de Alumínio
Superfície Nanotetrizada	
Superfície Biomimética	

2.1 Superfícies Maquinadas

Os implantes de superfícies maquinadas foram os primeiros a serem produzidos e não possuem qualquer tipo de tratamento de superfície (Abraham, 2014). O processo de corte e maquinagem resulta em ranhuras superficiais que beneficiam o processo de adesão celular, sendo que as rugosidades podem variar entre 0,53 e 0,96 micrómetros (Carvalho *et al.*, 2009). Relativamente ao método de produção, os implantes de superfícies maquinadas requerem processos de limpeza, descontaminação e esterilização (Abraham, 2014).

Devido ao facto de terem sido as primeiras superfícies disponibilizadas, atualmente são usados em estudos como grupo controlo de comparação (Annunziata e Guida, 2015).

2.2 Superfícies Macrotextrizadas

Os tipos de implantes de superfícies macrotextrizadas mais comuns, e que serão abordados são por *spray* de plasma de titânio, por *spray* de plasma de hidroxiapatite e superfície modificada por laser.

2.2.1 *Spray de Plasma de Titânio*

É um método de tratamento de superfície por adição. O tratamento de superfície com *spray* de plasma de titânio consiste na injeção de pó de titânio numa pistola de plasma sob elevadas temperaturas. As partículas de titânio são projetadas sob a superfície implantar, onde se condensam e fundem, formando um filme rugoso (Annunziata & Guida, 2015).

Apresenta uma rugosidade entre os 10 a 40 micrómetros (Carvalho *et al.*, 2009).

2.2.2 *Spray Plasma Hidroxiapatite*

Este método de tratamento de superfície é realizado por adição e apresenta uma rugosidade entre os 50 a 70 micrómetros (Carvalho *et al.*, 2009). A sua espessura está dependente do tamanho das partículas, velocidade, temperatura e impacto (Sykaras *et al.*, 2000).

O *spray* de plasma de hidroxiapatite envolve a projeção de partículas de cerâmica a elevadas temperaturas na superfície do implante. Com vista a criar retenção mecânica destas partículas, a superfície é previamente jateada, para aumentar a rugosidade (Annunziata & Guida, 2015). É uma superfície que se destaca pela sua biocompatibilidade e capacidade de promoção de proliferação celular (Jemat *et al.*, 2015).

Esta cobertura de superfície espessa está associada à possibilidade de fratura e libertação de partículas, devido à porosidade e *stress* e, concomitantemente, a alterações da sua composição (Annunziata & Guida, 2015).

2.2.3 Modificada por feixe de laser

Esta superfície apresenta bastante retenção óssea, devido à superfície ser exposta a um processo de oxidação, a qual resulta numa modificação na molhabilidade do implante (Filho *et al.*, 2009). A irradiação com *feixe de laser Neodymium – Yttrium Aluminum Garnet* (Nd-YAG) torna possível uma superfície satisfatória, pois induz a formação de óxidos e nitratos, que beneficiam a osteointegração (Filho *et al.*, 2009).

O tratamento com *laser* é um procedimento rápido e livre de impurezas, mas é sugerido que seja combinado com outro método, para apresentar características ideais à osteointegração (Carvalho *et al.*, 2009). Apresenta uma rugosidade de 1,2 a 2 micrómetros (Ivanoff *et al.*, 2001).

2.3 Superfícies Microtexturizadas

2.3.1 Ataque ácido

A superfície microtexturizada por ataque ácido é um método de tratamento de superfície por subtração (Carvalho *et al.*, 2009). Este tratamento bioquímico na superfície do implante tem como função limpar e modificar a sua rugosidade e, exemplos como o ácido fluorídrico (HF), nítrico e sulfúrico, ou até mesmo a combinação dos três, são comumente usados nesta técnica. A rugosidade obtida é homogênea e beneficia a adesão celular e formação do osso, e consecutivamente a osteointegração (Jemat *et al.*, 2015).

2.3.2 Jateamento + Ataque Ácido

Este método de texturização de superfície por subtração, que combina uma macrotexturização através de jateamento de partículas com a microtexturização através do ataque ácido (Carvalho *et al.*, 2009), designa-se por *SLA* (*S-sandblasted, L-large grit e A-acid etching*). O jateamento é realizado com grãos de tamanhos entre 250 a 500 micrómetros, e consecutivamente, o ataque ácido é realizado com ácido sulfúrico (Sykaras *et al.*, 2000).

A superfície SLA possui cavidades com diâmetros entre 5 micrómetros e 20 micrómetros, e micro fossas de 0,5 micrómetros e 3 micrómetros de diâmetro, aumentando a rugosidade e a área de superfície. Apresenta uma rugosidade de 1,7 micrómetros (Jemat *et al.*, 2015).

Este tratamento de superfície tem resultados de excelência a 10 anos, em termos de osteointegração e, como tal, começou a ser aplicado em superfícies de titânio comercialmente puro, ligas de titânio e zircónia (Lee *et al.*, 2016).

2.3.3 Jateamento com Óxido de Alumínio (Al_2O_3)

O tratamento por jateamento com Al_2O_3 é um tratamento de superfície por subtração e consiste no jateamento de partículas grandes de óxido de alumínio entre 200 a 500 micrómetros (Carvalho *et al.*, 2009). As alterações obtidas na superfície são depressões irregulares, contrariamente a proporcionar a adesão das partículas jateadas (Naves *et al.*, 2015).

Este tratamento de superfície deixa alguns resíduos que podem ser libertados nos tecidos circundantes aos implantes. Esta heterogenicidade na superfície do implante pode decrescer a resistência à corrosão do titânio (Le Guéhennec, Soueidan, Layrolle & Amouriq, 2006).

2.4 Superfícies Nanotexturizadas

As superfícies nanotexturizadas contemplam superfícies submetidas a anodização, com posterior recobertura de ácido fosfórico. A anodização ou oxidação anódica promove a oxidação do titânio com uma topografia porosa, densificando uma superfície moderadamente rugosa (Wirth *et al.*, 2017).

Este método de tratamento de superfície enriquece a superfície do titânio com 5% de fósforo com óxido de titânio amorfo e grãos cristalinos, e apresenta uma biocompatibilidade semelhante às superfícies tratadas com hidroxiapatite porém, quando comparado à superfície SLA, demonstra menor osteointegração (Wirth *et al.*, 2017).

2.5 Superfícies Biomiméticas

O processo de produção de superfícies biomiméticas, permite depositar camadas de fosfato de cálcio sob condições fisiológicas de temperatura e pH específicas e a sua libertação ocorre de forma gradual, uma vez que as suas camadas se vão degradando (Carvalho *et al.*, 2009).

Este processo de libertação gradual, permite que ocorra a libertação de agentes osteogénicos no local da colocação do implante. Para além disso, as moléculas biologicamente ativas formam uma matriz que confere propriedades osteoindutoras, como no caso dos fatores de crescimento, e osteogénicas, como o fosfato de cálcio (Carvalho *et al.*, 2009).

O objetivo do recobrimento pelo método biomimético é melhorar o interface osso-implante. Considerando esta premissa, o fosfato de cálcio é o material mais utilizado para este tipo de procedimento, apresentando vantagens como a sua facilidade na adaptação óssea, apresenta um tempo de cicatrização curto e proporciona uma ligação íntima entre o implante e o osso. Contudo, este material começa a ser reabsorvido 4 a 5 anos, em média, após a implantação, sendo que o impacto para a performance clínica do implante permanece em discussão e investigação (Aparecida *et al.*, 2007).

Por outro lado, as superfícies implantares recobertas por proteínas da matriz extracelular, nomeadamente através da sequência Arg-Gly-Asp, ou vulgarmente conhecida por RGD, interagem com a fibronectina e guiam a migração celular pela acção mediada pelas integrinas (Wirth *et al.*, 2017). Fundamentalmente, a intenção deste tipo de tratamento de superfície é facilitar a adesão celular na osteointegração e, concomitantemente, proporcionar uma cobertura antibacteriana. Esta sequência Arg-Gly-Asp (RGD) é importante na matriz extracelular e é libertada por fibroblastos para indução da osteogénese (Wirth *et al.*, 2017).

Recentemente, outras substâncias, como o colagénio e a fibronectina, foram sugeridos como potenciadores biológicos para a osteointegração implantar, tal como vários fatores de crescimento e proteínas morfogenéticas ósseas (Kim *et al.*, 2008). No seu todo, o colagénio tipo I, as proteínas da matriz extracelular e RGD, usados como recobrimento da superfície do implante de titânio, estimulam as células osteogénicas, em torno do local da implantação e aceleram o processo de formação de osso em torno do implante (Kim *et al.*, 2008).

3. Microbioma oral e formação do biofilme

3.1 Microbioma oral

A cavidade oral é uma região onde sobrevivem mais de 700 espécies bacterianas já identificadas, e vivem numa constante simbiose com o hospedeiro. Porém, na eventualidade de existir uma alteração da homeostasia do hospedeiro, possuem o potencial para iniciar um evento patológico a qualquer momento (Dewhirst, Chen, Izard, Paster *et al.*, 2010). Esta simbiose ocorre quando estas bactérias e o hospedeiro conseguem ter uma relação de harmonia e co-dependência (Frédéric, Michel & Selena, 2018).

Especificamente, a cavidade oral é colonizada por vários microrganismos, como bactérias, fungos, vírus entre outros. Estes representam o microbioma normal da cavidade oral cuja estabilidade é fundamental para o equilíbrio do organismo (Zaura, A. Niuco, P. Kom & Bart, J. F. Keijser, 2014).

A placa bacteriana no início forma-se supragengivalmente e, só *à posteriori*, se deposita no espaço subgengival. Este biofilme subgengival é o precursor de toda resposta inflamatória no periodonto (Bjarnsholt, Buhlin, Dufrêne, Gomelsky *et al.*, 2018). Estas bactérias do biofilme subgengival podem agrupar-se em cinco complexos – complexo de Socranski (1998) - como descrito na figura 3 (Teles, Teles, Frias-Lopez, Paster & Haffajee, 2013).

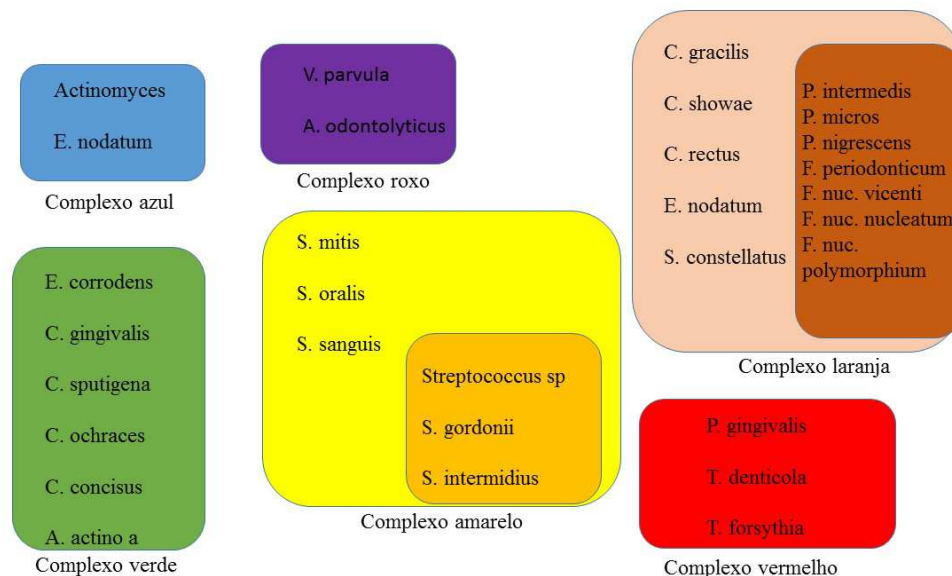


Figura 3: Complexos microbiológicos presentes no biofilme subgingival (Adaptado de Teles, Teles, Frias-Lopes, Paste & Haffajee, 2013)

As bactérias apresentadas no complexo amarelo e roxo são consideradas colonizadores primários do biofilme bacteriano. As bactérias apresentadas no complexo verde, laranja e vermelho são consideradas colonizadores secundários (Mahajan, Singh, Kahyap, Kumar & Mahajan, 2013). O complexo vermelho é fortemente associado a microbioma etiológico de doença periodontal (Frédéric, Michel & Selena, 2018).

Nos últimos anos conseguiu-se obter um perfil do microbioma oral mais preciso, nomeadamente quanto à saúde oral, doença periodontal e doença peri-implantar. Este perfil permitiu concluir que as bactérias do complexo vermelho também podem ser observadas em casos de ausência de doença (Frédéric, Michele & Selena, 2018).

Paralelamente, embora os princípios fundamentais da formação de biofilme já tenham sido decifrados, a investigação molecular da sua formação e organização estrutural dos vários tipos de biofilme está em verdadeiro desenvolvimento (Bjarnsholt, Buhlin, Dufrêne, Gomelsky *et al.*, 2018).

Embora se atribua a principal responsabilidade de quadros patológicos periodontais e peri-implantares a entidades bacterianas, não é apenas a presença de bactérias que provoca um quadro patológico. Pelo contrário, são necessários múltiplos fatores etiológicos secundários. Porém, a literatura é consensual na enumeração dos potenciais microrganismos periodontopatogénicos e peri-implantopatogénicos: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *A. Actynomicetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvomonas micra*, *Eikenella corrodens*, *Filifactor alocis*, *Prevotella nigrescens*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Treponema denticola*, *Treponema socranskii*, *Fusobacterium nodatum*, *Campylobacter rectus* e *Enterococcus faecalis* (Teles, Teles, Frias-Lopez, Paster & Haffajee, 2013).

Para além destes microrganismos, recentemente se propuseram novos microrganismos com este potencial patogénico (não necessariamente gram negativos), nomeadamente *Filifactor alocis* e *Peptostreptococcus spp* (Frédéric, Michele & Selena, 2018). Contudo, o seu papel ainda permanece por estudar.

3.2 Formação do biofilme

Biofilme define-se como comunidade de microrganismos, que aderem irreversivelmente a uma superfície ou substrato e que estão rodeados por uma matriz de polissacarídeos extracelulares (EPS) (Donlan & Costerton, 2002). Na natureza, a maioria dos microrganismos estão presentes em biofilmes, em complexos agregados a diferentes superfícies (Becker, Paster, Leyes *et al.*, 2002).

O EPS é produzido por essa mesma comunidade de microrganismos e o seu fenótipo face a outros microrganismos planctónicos, vai sofrendo alterações de forma a promover o seu crescimento (Donlan & Costerton, 2002). A matriz de EPS envolvente adopta um papel como barreira difusora que reduz a penetração de antibiótico e a fagocitose por parte do hospedeiro. Já as bactérias inseridas no biofilme, exibem taxas de crescimento reduzidas mas padrões únicos de expressão génica (Kommerein, Doll, Stumpp & Stiesch, 2018).

A formação de biofilme é um processo complexo, ordenado e coordenado, que envolve uma sequência de uma película aderida e colonização realizada por colonizadores

primários e em seguida, colonizadores secundários (Kommerein, Doll, Stumpp & Stiesch, 2018). Os colonizadores primários que estão presentes na formação do biofilme precoce, aderem especificamente a receptores salivares criando uma película aderida sobre a superfície. A adesão inicial demora apenas alguns segundos e inicialmente é reversível. A adesão irreversível dá-se de forma mais lenta, e está dependente do tipo de bactérias, da densidade e duração da exposição (Kommerein, Doll, Stumpp & Stiesch, 2018). Como exemplo de colonizadores primários encontramos *Streptococci spp*, *Actinomyces spp*, *Capnocytophaga spp*, *Eikenella spp*, *Haemophilus spp* e *Veillonella spp* que, em seguida, começam a sintetizar EPS, e agregam-se entre eles por reconhecimento (Kommerein, Doll, Stumpp & Stiesch, 2018). Subsequentemente, estes servem de fixação a outras espécies de colonização intermédias e tardias como *Fusobacterium nucleatum*, *P. gingivalis spp*, *Treponema spp* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Mahajan, Singh, Kashyap, Kumar & Mahajan, 2013).

Todavia, são as camadas iniciais de bactérias que determinam a organização, diversidade e a robustez do biofilme (Ferreira Ribeiro, Cogo-Muller, Franco, Silva-Concilio *et al.*, 2016).

Por outro lado, é importante incluir os fungos como agentes comensais. A *Candida albicans*, quando interage com *Streptococcus spp*, tem o potencial de aumentar exponencialmente um evento de candidíase, peri-implantite, bem como, quando combinada com sacarose, na formação de cáries (Chevalier, Ranque & Prêcheur, 2017).

Outro aspecto importante é a co-agregação das bactérias, que se define como o reconhecimento específico entre células que ocorre entre tipos diferentes. Esta co-agregação afecta os colonizadores iniciais da placa supragengival, conferindo uma maior diversidade à placa subgengival, nomeadamente espécies como *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema spp.*, *P. Gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Atribui-se a *Fusobacterium nucleatum* um papel importante quanto à maturação do biofilme e na construção de ligações entre bactérias que normalmente não se co-agregam, como se pode verificar na figura 4 (Mahajan, Singh, Kashyap, Kumar & Mahajan, 2013)

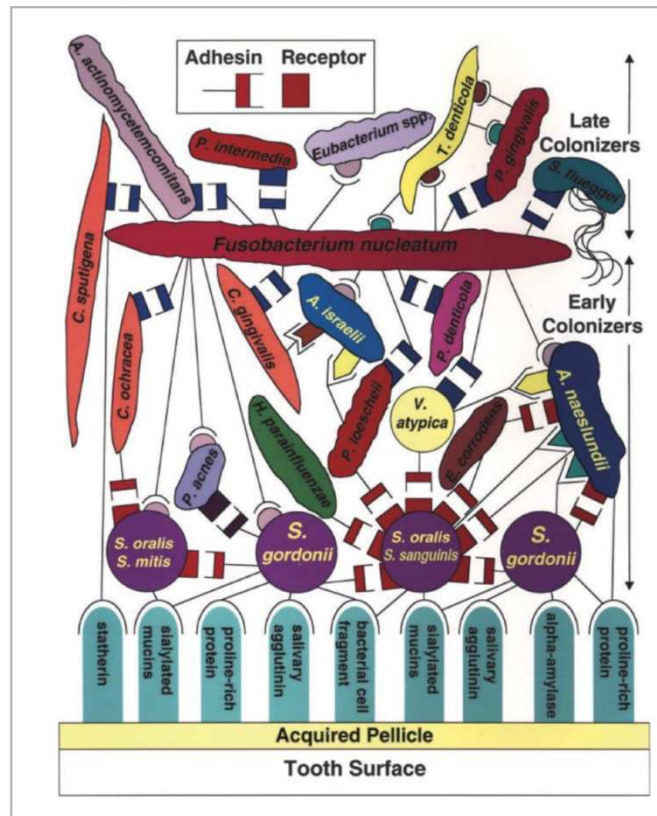


Figura 4 – Co-agregação das bactérias na cavidade oral (Frédéric, Michel & Selena, 2018)

Assim sendo, a comunicação é uma das chaves do sucesso de uma organização. Vários estudos reportam alguns sistemas de comunicação no biofilme oral, de forma a que as bactérias comuniquem entre si para construir o biofilme (Mahajan, Singh, Kashyap, Kumar & Mahajan, 2013). Os vários benefícios da comunicação interespecífica no biofilme, estão descritos na Tabela 2.

Estima-se que 99% das bactérias vivem em agregados de biofilme e que as maiores doenças infecciosas estão relacionadas com o desenvolvimento de comunidades sésseis (Frédéric, Michel & Selena, 2018).

Tabela 2 – Descrição dos vários benefícios da comunicação interespecies no biofilme (adaptado de Mahajan, Singh, Kashyap, Kumar & Mahajan, 2013).

Comunicação

Aumento da probabilidade de sobrevivência	Proteção do ambiente
Colonizadores primários providenciam os locais para a adesão dos colonizadores secundários;	O EPS restringe a difusão antimicrobiana do ambiente em torno do biofilme;
Inicia-se a co-agregação de forma a agregar bactérias que normalmente não se co-agregam;	Transferência horizontal de genes que providenciam resistência antibiótica.
Formam-se interações metabólicas para tornar o ambiente do biofilme favorável para a sobrevivência das bactérias;	
Moléculas sinalizadoras regulam o comportamento celular face às alterações ambientais;	
Aumento de trocas genéticas para aumentar a patogenicidade bacteriana;	

De forma a contrariar a formação do biofilme, existem estratégias que estão a ser estudadas que se classificam em 4 categorias:

- Prevenção: a formação do biofilme pode ser prevenida através da profilaxia com antibióticos ou através de alterações na superfície dos implantes recorrendo ao uso de agente antimicrobianos ou revestimento anti-adesivo;
- Enfraquecimento: refere-se à interferência nas moléculas de sinalização, fatores de virulência e às propriedades da formação do biofilme de forma que este se torne mais susceptível a agente antimicrobianos mais convencionais, e também às defesas naturais do hospedeiro;

- Perturbação: refere-se à iniciativa de desorganizar a estrutura do biofilme, com vista a quebrar a comunicação entre as células e assim, torná-las mais susceptíveis a agentes antimicrobianos;
- Morte: das células do biofilme através de agentes anti-infecciosos específicos e/ou inespecíficos (Bjarnsholt, Ciofu, Molin, Givskov & Hoiby, 2013).

Um conceito emergente é a associação íntima entre disbiose oral e doença oral. A periodontite e peri-implantite são associadas a disbiose das comunidades microbianas (Frédéric, Michel & Selena, 2018).

4. Adesão Bacteriana

A relação da adesão bacteriana com a superfície implantar tem vindo a ser matéria de estudo com resultados um pouco contraditórios ao longo da literatura.

Flint e colaboradores (2000), concluíram que a adesão bacteriana e a rugosidade de superfície, especialmente o seu aumento, não podem ser correlacionadas. Porém, o mesmo estudo conclui que a topografia da superfície implantar pode resultar na retenção de bactérias (Flint *et al.*, 2000). Neste estudo, foram investigadas as estirpes de *Streptococcus thermophilus* e *Streptococcus waiu*.

Anos mais tarde, Hilbert e colaboradores (2003) corroboraram o estudo de Flint *et al.* (2000), em que observaram o impacto de superfícies entre 0,01-0,9 micrómetros na fixação, colonização e remoção bacteriana e concluíram que não existe influência da rugosidade de superfície. Os microrganismos avaliados neste estudo foram a *Pseudomonas sp*, *Listeria monocytogenes* e *Candida lipolytica* (Hilbert *et al.*, 2003).

Todavia, Whitehead e colaboradores (2005) estudaram uma superfície com poços com espaçamento irregular de diâmetros entre 0,2 a 0,5 micrómetros e poços regularmente espaçados de 1 a 2 micrómetros e usaram *Staphylococcus aureus*, que apresentam um diâmetro de 0,5 a 1 micrómetros, ficando retidos nos poços de 0,5 micrómetros. Já *Pseudomonas aeruginosa* com dimensões de 1 micrómetro x 3 micrómetros, foram retidas nos poços de 1 micrómetro. Algumas “células filhas” de *Candida albicans* foram retidas em poços de 2 micrómetros. Para *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, o maior número de células foi retido nos poços maiores (Whitehead *et al.*, 2005).

Já Ploux e colaboradores (2010) obtiveram resultados com variações significativas, demonstrando então que as diferenças entre resultados se devem aos diferentes tipos de características topográficas e bactérias usadas no estudo. Vários fatores influenciam o interface bactéria/superfície. Acrescentaram ainda que superfícies recobertas por polietilenoglicol (PEG) podem ser usadas como prevenção da adesão bacteriana. As bactérias usadas neste estudo foram: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Escherichia coli*. A acrescentar estes fatores, ainda existe

a necessidade de manter uma superfície constante, quanto às alterações de topografia (Ploux *et al.*, 2010).

Puckett *et al.* (2010), realizaram um estudo *in vitro* onde observaram a adesão bacteriana de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosas* na superfície de titânio convencional, nano-rugoso, nanotubular e nanotexturizado. O titânio nano-rugoso foi produzido por um canhão de feixe de elétrons e o nanotubular e nanotexturizado por dois processos de anodização diferentes. Este estudo concluiu que a superfície do titânio nano-rugoso diminuiu a adesão de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosas* em comparação ao titânio convencional. A diferença de cristalização das superfícies é uma das causas que justifica a diferença na fixação bacteriana. As superfícies convencionais e o titânio nano-rugoso apresentam óxido de titânio cristalino, ao invés das superfícies nanotexturizadas e nanotubular que apresentam óxido de titânio amorfo, que beneficia a promoção de fixação das bactérias (Pucket *et al.*, 2010)

Foi concluído que houve uma redução da adesão de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosas* nas superfícies de titânio nanotexturizado (Puckett *et al.*, 2010).

Atualmente há duas perspectivas sobre a correlação da adesão bacteriana e a rugosidade. Por um lado, existe maior adesão bacteriana quando a superfície apresenta rugosidade em microescala. (Damiati *et al.*, 2018).

O biofilme presente na superfície dos implantes além de ser composto por EPS, também apresenta DNA de origem microbiana que concomitantemente assume o papel de agente protetor do biofilme perante as soluções desinfetantes. Em detrimento disso, as bactérias presentes no biofilme são mais resistentes do que as bactérias planctônicas à maioria dos agentes antimicrobiano (Wang, Haapasalo, Gao, Ma & Shen, 2018).

No processo de formação do biofilme, inicialmente as células atacam, proliferam e co-aderem para formarem microcolônias. Seguidamente, continuam com a mesma função e a produzir EPS com o objetivo de formarem uma comunidade de biofilme maduro. Existem duas maneiras de reduzir a adesão bacteriana: não providenciar espaço para mais nenhuma bactéria no substrato e/ou usar uma camada anti adesiva para prevenir a adesão bacteriana (Figura 5) (Damiati *et al.*, 2018).

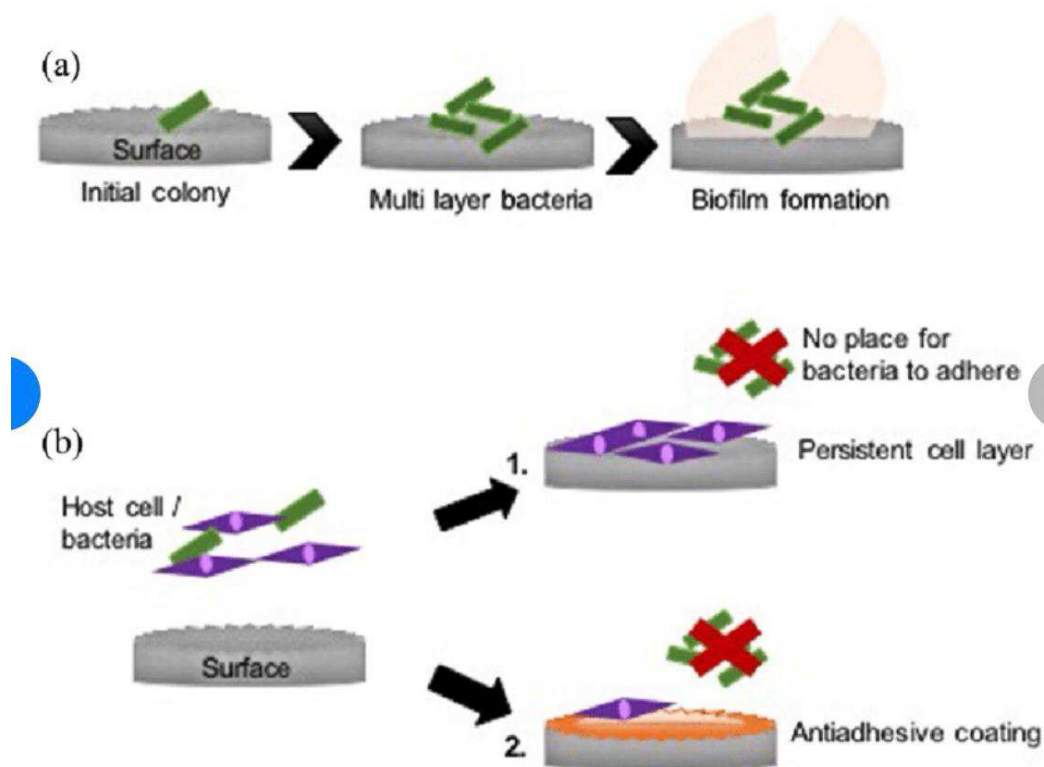


Figura 5 – Processo de formação do biofilme bacteriano sobre a superfície do implante. (Damiati et al, 2018).

Estudos demonstram que a presença de sacarose aumenta a formação de biofilme nas superfícies de titânio e altera as características bioquímicas e microbiológicas do mesmo. Estas alterações também favorecem a colonização de espécies anaeróbias (Souza *et al.*, 2018).

A superfície de titânio tem a capacidade de absorver cálcio e fosfato de cálcio, entre outros, que aceleram o processo de osteointegração porém, também favorece a adesão bacteriana (Yoshinari, Oda, Kato *et al.*, 2001).

Implantes tratados com fotofuncionalização, apresentam um *feedback* clínico ainda limitado. Estas superfícies são expostas ao tratamento ultra-violeta, que proporciona alterações no óxido de titânio. Como consequência, existe uma promoção da bioatividade e osteointegração (Wirth *et al.*, 2017)

5. Superfícies de Implantes em Zircónia e Adesão Bacteriana

O dióxido de zircónia apresenta características de biocompatibilidade, alta resistência à compressão e boa osteointegração, elevada estética devido à cor branca e reduzida probabilidade de pigmentação gengival (Langhoff *et al.*, 2008). Por estas razões, começaram a ser produzidos o dióxido de zircónia começou a ser utilizado como matéria-prima em implantes dentários.

A sua topografia de superfície, quando apresenta rugosidade a uma micro-escala, garante uma osteointegração similar aos implantes de titânio na mesma escala (Roehling, Astatov-Frauenhoffer, Hauser-Gerspach, Braissant, Woelfler, Waltimo, Kniha & Gahlert, 2017). Em estudos animais, os implantes de zircónia apresentaram índices de biocompatibilidade e osteointegração semelhantes aos implantes de titânio (Moller, Terheyden & Acil, 2012).

Outro estudo recente, em que utilizou as espécies de *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis* em implantes de titânio maquinados, implantes de titânio com micro-rugosidade e implantes de zircónia concluiu que não houve diferenças significativas entre as 3 espécies bacterianas utilizadas nas superfícies de titânio e zircónia em termos de formação de biofilme e metabolismo do mesmo (Roehling, Astatov-Frauenhoffer, Hauser-Gerspach, Braissant, Woelfler, Waltimo, Kniha & Gahlert, 2017). Porém, a zircónia revelou uma espessura de biofilme significativamente mais reduzida.

Tendo em consideração as semelhanças clínicas com os implantes de titânio e as aparentes vantagens quanto à formação de biofilme, os implantes de zircónia apresentam perspectivas bastante optimistas quanto à sua utilização clínica. Contudo, permanece por esclarecer a sua susceptibilidade à peri-implantite, sendo um tema a ser estudado no futuro.

6. A peri-implantite e doença periodontal

Inicialmente, os implantes de titânio foram criados para ter uma durabilidade clínica média de 20 a 25 anos. Contudo, aproximadamente 10% dos implantes colocados apresentam insucesso clínico pela causa mais comum: infecção por bactérias no primeiro ano de implantação. Bactérias como *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* têm um papel importante na inflamação tecidual em torno dos implantes, nomeadamente na mucosite e na peri-implantite (Dammati *et al.*, 2018).

A mucosite peri-implantar caracteriza-se pela presença de inflamação visível e hemorragia à sondagem, sem sinais de perda de suporte ósseo. Existe uma forte evidência que a mucosite peri-implantar é causada por placa bacteriana, sendo reversível. Por outro lado, a peri-implantite é sempre precedida por mucosite peri-implantar (Caton *et al.*, 2018). Já a peri-implantite define-se como uma condição patogénica associada à presença de biofilme bacteriano, que ocorre nos tecidos circundantes ao implante dentário e é caracterizada por inflamação e progressiva perda óssea (Figura 6). Está associada a um mau controlo da placa bacteriana e a indivíduos com história prévia de periodontite severa (Caton, Armitage, Berglundh, Chapple, Jepsen, Kornman, Mealey, Papanou, Sanz & Tonetti, 2018).

Em estreita relação com a mucosite e peri-implantite está a periodontite, que é uma das infeções mais frequentes nos humanos e é reconhecida como a maior causa de perda de dentes nos adultos. Foi definida como a sexta condição mais prevalente no mundo (Frédéric, Michel & Selena, 2018). Embora a etiologia da doença periodontal e da peri-implantite seja bacteriana, e vários agentes sejam bem identificados, a patogénese da periodontite e peri-implantite é essencialmente mediada pela resposta do hospedeiro (Frédéric, Michele & Selena, 2018).

A presença de doenças sistémicas no hospedeiro, algumas delas bem identificadas e classificadas, contribuem para a doença periodontal. Patologias raras como síndrome de *Papillon Lefevre*, défice de leucócitos e hidrofosfatase também contribuem para o aparecimento precoce de periodontite severa (Jepsen, Caton, Albandar, Bissada, Bouchard, Cortellini *et al.*, 2018). Para além da consideração sistémica, de acordo com a nova classificação, o nível de glicémia na diabetes *mellitus* influencia o grau de periodontite e, o hábito tabágico, agora considerado como dependência de nicotina e um distúrbio recidivante crónico, é um fator importante para a periodontite, influenciando

também o seu grau na classificação. Concomitantemente, o biótipo gengival também influencia o grau de periodontite (Jepsen, Caton, Albandar, Bissada, Bouchard, Cortellini *et al.*, 2018).

Embora a peri-implantite apresente algumas especificidades fisio-patológicas, particularidades histo-patológicas e esteja associada a microbiomas diferentes da periodontite, são ambas consideradas patologias induzidas pela formação de biofilme (Frédéric, Michele & Selena, 2018). Em ambas as patologias existe uma composição semelhante do microbiota (anaeróbios gram negativos), mas estudos recentes identificam *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* na peri-implantite, não estando presentes na periodontite (Ivanovski & Lee, 2018).

Com o objetivo de caracterizar o microbioma da peri-implantite em pacientes com ausência e presença de história anterior de periodontite, um estudo recente concluiu que quando existe perda óssea e a superfície do implante fica exposta à cavidade oral, a saliva forma um biofilme que serve de interface entre a superfície implantar e os primeiros microrganismos colonizadores (Cortés-Acha, Figueiredo, Seminago, Roig, Llorens & Valmaseda-Castellón, 2017). No mesmo estudo, concluiu-se que a periodontite é um fator de risco para a peri-implantite porque, excluindo a susceptibilidade do hospedeiro, os tecidos periodontalmente comprometidos, que antes envolviam os dentes, criaram um reservatório para os agentes patogênicos conseguirem colonizar a superfície do implante (Figura 6). Porém, apenas 8% das bactérias foram compartilhadas entre dentes e implantes, o que sugere que o microbioma da periodontite e da peri-implantite são diferentes (Cortés-Acha, Figueiredo, Seminago, Roig, Llorens & Valmaseda-Castellón, 2017).

Um estudo que usou o gene 16s r RNA ampliou o conhecimento sobre as mais de 700 espécies presentes no sulco subgengival e confirmou a associação de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* com a periodontite (Abusleme, Dupuy, Dutzan, Silva *et al.*, 2013).

Derks e colaboradores (2015) fizeram o levantamento de 15 artigos, dos quais foram incluídos 11 estudos, com casos de mucosite peri-implantar e peri-implantite. Esta meta-análise estimou uma prevalência de mucosite peri-implantar em 43% e a prevalência de peri-implantite em 22% (Derks & Tomasi, 2015). Paralelamente, uma revisão sistemática concluiu que 1 em cada 10 implantes e 1 em cada 5 pacientes

apresentam peri-implantite 5 a 10 anos após a colocação do implante (Mombelli *et al.*, 2012).

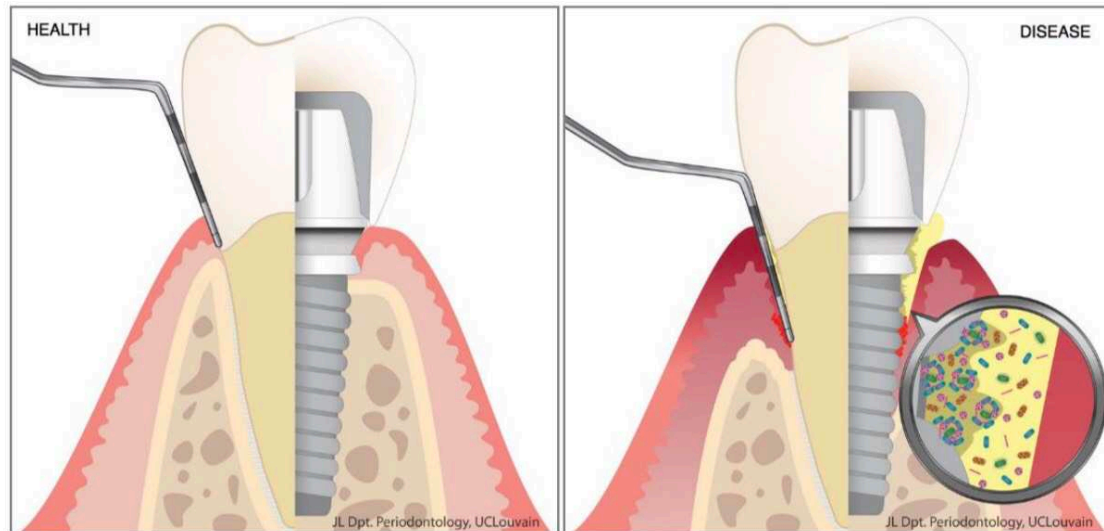


Figura 6 – Ausência e presença de periodontite/ausência e presença de peri-implantite (Frédéric, Michel & Selena, 2018)

7. Modificação da Superfície Implantar – Perspectivas futuras

Globalmente, a literatura científica é unânime ao considerar que todas as técnicas de revestimento de superfície apresentam efeitos positivos na superfície do implante dentário e que uma boa técnica de revestimento depende das suas propriedades mecânicas (Jemat *et al.*, 2015).

A investigação futura em superfícies de implantes dentários centrar-se-á em superfícies biomiméticas para com o meio bioquímico e a arquitetura nanoestrutural do osso humano (Smeets *et al.*, 2016). Assim, o futuro dos revestimentos de superfície, segundo Smeets e colaboradores (2016), passa por estas superfícies serem compostas com agentes específicos, proteínas e fatores de crescimento, com o objetivo de:

- Otimizar a estabilidade primária do implante;
- Interagir com a cascata natural de osteointegração;
- Melhorar a integração nos tecidos moles peri-implantares;
- E reduzir a susceptibilidade de desenvolvimento de peri-implantite, através da inibição da adesão bacteriana na superfície do implante.

Destes agentes destacam-se a Hidroxiapatite, Revestimentos Nanocompostos, Fatores de Crescimento, Proteínas da Matrix Extracelular e Péptidos.

7.1 Hidroxiapatita e Revestimentos Nanocompostos

A hidroxiapatita é aceita como um material biocompatível e quimicamente assemelha-se aos componentes do osso e dente. O fosfato de cálcio sintético é uma excelente opção para reposição óssea, tendo em conta a sua similaridade (Choi, Ben-Nissan, Matinlinna & Conway, 2013).

O nanorevestimento de superfície tem em vista melhorar as propriedades biológicas e mecânicas da hidroxiapatita que irá permitir uma ligação íntima do interface osso/implante (Choi, Ben-Nissan, Matinlinna & Conway, 2013).

Durante vários anos, o *Spray* de Plasma de Titânio era a técnica mais comum para integrar o fosfato de cálcio com uma espessura de 40 a 50 micrómetros na superfície implantar, e colocaram-se dúvidas quanto à sua estabilidade a longo prazo (Smeets *et al.*, 2016).

A deposição de partículas de fosfato de cálcio entre os 20 e 100 nm seguida de ataque ácido, constitui um método de tratamento de superfície com boas perspectivas. Há uma boa adesão do fosfato de cálcio, que constitui 50% da cobertura da superfície do implante (Wirth *et al.*, 2017). Especula-se que este processo de tratamento obtenha melhores resultados em termos de diminuição da incidência de peri-implantites, quando comparado com a superfície SLA (Wirth *et al.*, 2017).

A libertação local de antibióticos incorporados na hidroxiapatita, têm o potencial de inibir a adesão bacteriana e a formação de biofilme. Uma superfície com agentes antibacterianos passivos pode inibir a adesão bacteriana ou ser bactericida. Uma superfície com agentes antibacterianos ativos pode libertar localmente os mesmos agentes e ser bactericida (Qin, Xu, Nie, Ji & Zhang, 2018).

A prevenção da adesão bacteriana pode ser realizada através da aplicação de agentes antibacterianos imobilizados na superfície do implante, porém existem limitações associadas tais como a citotoxicidade dos agentes antibacterianos e a resistência bacteriana (Qin, Xu, Nie, Ji & Zhang, 2018).

Para imitar o osso humano, a nanotecnologia tem assumido uma enorme importância para integrar compostos de hidroxiapatita em nanoescala nas superfícies implantares (Smeets *et al.*, 2016).

7.2 Fatores de Crescimento

Na fase inflamatória pós-cirúrgica, as plaquetas libertam fatores de crescimento como o TGF- β (Terheyden, Lang, Bierbaum & Stadling, 2011). As proteínas morfogenéticas ósseas (ou *BMPs - Bone Morphogenetic Proteins*) são membros da grande família TGF- β e têm um papel fundamental na regulação durante a embriogênese e na formação e cicatrização óssea (Carreira, Lojudice, Halcsik & Granjeiro, 2014). A BMP-2 em concomitância com fosfato de cálcio e com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), demonstraram bons resultados em estudos recentes na interface osso/implante (Smeets *et al.*, 2016).

Por outro lado, as superfícies recobertas por componentes orgânicos, podem ser tratadas com ácido hialurônico, que apresenta uma boa ação a nível local, enquanto que as superfícies recobertas com BMPs promovem uma boa osteogênese (Wirth *et al.*, 2017).

7.3 Proteínas da Matriz Extra Celular

As superfícies implantares recobertas por proteínas da matriz extracelular, nomeadamente a sequência Arg-Gly-Asp (RGD), funcionam como recetores na adesão proteica, nomeadamente, as integrinas (Terheyden, Lang, Bierbaum & Stadling, 2011).

A intenção deste tratamento de superfície é facilitar a adesão celular na osteointegração e, concomitantemente, proporcionar uma cobertura antibacteriana. A sequência RGD é importante na matriz extracelular e é libertada por fibroblastos para induzir osteogênese (Wirth *et al.*, 2017).

Implantes dentários revestidos com proteínas da matriz extracelular mostraram um efeito positivo na formação de osso peri-implantar, segundo estudos pré-clínicos. Esses estudos reportaram um aumento de volume ósseo e mineralização (Smeets *et al.*, 2016).

7.4 Péptidos

Recentemente, os péptidos antimicrobianos destacaram-se pelo seu efeito antimicrobiano perante o biofilme. Estes péptidos, de origem natural ou sintética, são moléculas anfipáticas, o que proporciona uma interação com a carga negativa das células presentes na membrana, e consequentemente a sua destruição (Wang, Haapasalo, Gao, Ma & Shen, 2018).

A título de exemplo, os péptidos DJK-5 e 1018 têm vindo a ser estudados devido à sua elevada atividade antibiofilme, quando usados em titânio e hidroxiapatite. O péptido DJK-5 apresenta uma atividade mais efetiva quando em contacto com o biofilme da cavidade oral do que o péptido 1018 (Wang, Haapasalo, Gao, Ma & Shen, 2018).

Outros estudos têm estudado o efeito de uma vacina à base de péptidos, alicerçando o conhecimento do papel ativo da *Staphylococcus epidermidis* como colonizador primário do biofilme e fortemente associado a peri-implantite (Burgers, Morsczeck, Felthaus, Gosau, Beck & Reichert, 2018). Neste estudo destacaram-se 6 proteínas com elevada expressão no titânio, sendo que 3 proteínas, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (Q5HQV4), transglicosilase isaA (Q5HL49) e glutamil endopeptidase (P0C0Q1), poderão ser uma hipótese para o desenvolvimento de vacinas peptídicas contra a peri-implantite (Burgers, Morsczeck, Felthaus, Gosau, Beck & Reichert, 2018)

III. CONCLUSÃO

A forma do implante e o tratamento a que a superfície implantar é submetida são determinantes para o sucesso e longevidade do mesmo.

Apesar de as considerações em relação à forma do implante, da conexão protética, topografia de superfície, nomeadamente a rugosidade e alterações químicas e físicas, a formação de biofilme e por conseguinte, a peri-implantite continua a aumentar a sua incidência.

A peri-implantite é uma condição patogénica associada à presença de biofilme que ocorre nos tecidos circundantes ao implante, atingindo 1 a cada 10 implantes.

No futuro, os implantes de zircónia e as superfícies biomiméticas perspetivam a tentativa de se criarem superfícies revestidas por constituintes que se assemelham com as características naturais do osso e/ou intervenientes da cascata de osteointegração. Perspetivam-se superfícies implantares com revestimentos de hidroxiapatite e/ou outros componentes integrados na sua composição, como por exemplo, antibióticos (de forma passiva ou ativa) para diminuir ou inibir a adesão bacteriana. Outros revestimentos de superfície como fatores de crescimento e péptidos, também têm chamdo a atenção dos investigadores.

Atualmente não existe consenso quanto à superfície implantar ideal. Futuramente, é necessária a padronização das metodologias sendo que, o objectivo passa pelo desenvolvimento de uma superfície implantar que reúna todos os fatores ideais para obtermos a melhor osteointegração e a inibição bacteriana.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abraham, C. M. (2014). A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Surface Coatings and Treatments. *The Open Dentistry Journal*, 8(1), 50–55. <https://doi.org/10.2174/1874210601408010050>
- Abusleme, L., Dupuy, A. K., Dutzan, N., Silva, N., Burleson, J. A., Strausbaugh, L. D., ... Diaz, P. I. (2013). The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *The ISME Journal*, 7(5), 1016–1025. doi:10.1038/ismej.2012.174
- Albrektsson, T. (1983). Direct bone anchorage of dental implants. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 50(2), 255–261. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-3913\(83\)90027-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-3913(83)90027-6)
- Annunziata, M., & Guida, L. (2015). The effect of titanium surface modifications on dental implant osseointegration. *Biomaterials for Oral and Craniomaxillofacial Applications*, 7, 62–77. <https://doi.org/10.1159/000381694>
- Aparecida, A. ., Fook, M. V. ., Santos, M. ., & Guastaldi, A. . (2007). Study of the influence of K⁺, Mg²⁺, SO₄²⁻ and CO₃²⁻ ions in the biomimetic crystallization of amorphous calcium phosphate (ACP) and conversion into octacalcium phosphate (OCP). *Química Nova*, 30(4), 892–896. <https://doi.org/doi.org/10.1590/S0100-40422007000400024>
- Barfeie, A., Wilson, J., & Rees, J. (2015). Implant surface characteristics and their effect on osseointegration. *British Dental Journal*, 218(5), E9–E9. doi:10.1038/sj.bdj.2015.171
- Becker, M. ., Paster, B. ., Leys, E. ., Moeschberger, M. ., Kenyon, S. ., Galvin, J. ., ... Griffen, A. . (2002). Molecular Analysis of Bacterial Species Associated with Childhood Caries. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(3), 1001–1009. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.3.1001>
- Bjarnsholt, T., Ciofu, O., Molin, S., Givskov, M., & Høiby, N. (2013). Applying insights from biofilm biology to drug development — can a new approach be developed? *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(10), 791–808. <https://doi:10.1038/nrd4000>

- Bjarnsholt, T., Buhlin, K., Dufrêne, Y. F., Gomelsky, M., Moroni, A., Ramstedt, M., ... Römmling, U. (2018). Biofilm formation - what we can learn from recent developments. *Journal of Internal Medicine*. doi:10.1111/joim.12782
- Branemark, P., Zarb, G. ., & Albrektsson, T. (1985). Tissue-integrated prostheses: Osseointegration in clinical dentistry. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 54(4), 611–612. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-3913\(85\)90460-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-3913(85)90460-3)
- Bürgers, R., Morszeck, C., Felthaus, O., Gosau, M., Beck, H. C., & Reichert, T. E. (2018). Induced surface proteins of *Streptococcus epidermidis* adhering to titanium implant substrata. *Clinical Oral Investigations*, 22(7), 2663–2668. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2508-9>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S1–S8. doi:10.1111/jcpe.12935
- Carvalho, B. ., Pellizzer, E. ., Moraes, S. L. ., Falcón-Antenucci, R., & Júnior, J. S. . (2009). Surface treatments in dental implants. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac*, 9(1), 123–130.
- Chevalier, M., Ranque, S., & Prêcheur, I. (2017). Oral fungal-bacterial biofilm models in vitro: a review. *Medical Mycology*, 0(January), 1–15. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx111>
- Choi, A. H., Ben-Nissan, B., Matinlinna, J. P., & Conway, R. C. (2013). Current Perspectives. *Journal of Dental Research*, 92(10), 853–859. doi:10.1177/0022034513497754
- Cortés-Acha, B., Figueiredo, R., Seminago, R., Roig, F. J., Llorens, C., & Valmaseda-Castellón, E. (2017). Microbiota Analysis of Biofilms on Experimental Abutments Mimicking Dental Implants: An In Vivo Model. *Journal of Periodontology*, 88(10), 1090–1104. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170051>
- Damiati, L., Eales, M. G., Nobbs, A. H., Su, B., Tsimbouri, P. M., Salmeron-Sanchez, M., & Dalby, M. J. (2018). Impact of surface topography and coating on osteogenesis and bacterial attachment on titanium implants. *Journal of Tissue Engineering*, 9(August), 1–16. <https://doi.org/10.1177/2041731418790694>

- Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology*, *42*(S16), S158–S171. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12334>
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C. R., Yu, W. H., ... Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*, *192*(19), 5002–5017. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>
- Donlan, R. M., & Costerton, J. W. (2002). Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, *15*(2), 167–193. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.2.167-193.2002>
- Ferreira Ribeiro, C., Cogo-Müller, K., Franco, G. C., Silva-Concílio, L. R., Sampaio Campos, M., de Mello Rode, S., & Claro Neves, A. C. (2016). Initial oral biofilm formation on titanium implants with different surface treatments: An in vivo study. *Archives of Oral Biology*, *69*, 33–39. doi:10.1016/j.archoralbio.2016.05.006
- Filho, E. ., Fraga, A. ., Bini, R. ., Marques, R. F. ., & Guastaldi, A. . (2009). Influência do espaçamento do feixe de laser Nd:YAG na obtenção de óxidos e nitretos na superfície do titânio em pressão atmosférica. *Revista Matéria*, *14*(2), 787–794. Retrieved from <http://www.materia.coppe.ufrj.br/sarra/artigos/artigo11014>
- Flint, S. ., Brooks, J. ., & Bremer, P. . (2000). Properties of the stainless steel substrate, influencing the adhesion of thermo-resistant streptococci. *Journal of Food Engineering*, *43*(4), 235–242. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0260-8774\(99\)00157-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0260-8774(99)00157-0)
- Frédéric, L. J., Michel, B., & Selen, T. (2018). Oral microbes, biofilms and their role in periodontal and peri-implant diseases. *Materials*, *11*(10), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ma11101802>
- Fürst, M. ., Salvi, G. ., Lang, N. ., & Persson, G. . (2007). Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*, *18*(4). <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01381>
- G. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., S. Kornman, K., ... S. Tonetti, M. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(March), S1–S8.

<https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>

Hilbert, L. ., Bagge-Ravn, D., Kold, J., & Gram, L. (2003). Influence of surface roughness of stainless steel on microbial adhesion and corrosion resistance. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 52(3), 175–185.

[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0964-8305\(03\)00104-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0964-8305(03)00104-5)

Hickok, N. J., Shapiro, I. M., & Chen, A. F. (2017). The Impact of Incorporating Antimicrobials into Implant Surfaces. *Journal of Dental Research*, 97(1), 14–22.

doi:10.1177/0022034517731768

Holmberg, K.V., Abdolhosseini, M., Li, Y., Chen, X., Gorr, S.U., Aparicio, C.(2013) Bio-inspired stable antimicrobial peptide coatings for dental applications *Acta Biomater*

9(9):8224-31. doi: 10.1016/j.actbio.2013.06.017

Ionescu, A. C., Brambilla, E., Azzola, F., Ottobelli, M., Pellegrini, G., & Francetti, L. A. (2018). Laser microtextured titanium implant surfaces reduce in vitro and in situ oral

biofilm formation. *PLOS ONE*, 13(9), 1–19.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202262>

Ivanoff, C. ., Hallgren, C., Widmark, G., Sennerby, L., & Wennerberg, A. (2001). Histologic evaluation of the bone integration of TiO(2) blasted and turned titanium

microimplants in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 12(2), 128–134.

Ivanovski, S., & Lee, R. (2018). Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 76(1), 116–130.

<https://doi.org/10.1111/prd.12150>

Dhinakarsamy, V., & Jayesh, R. (2015). Osseointegration. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(5), 228. doi:10.4103/0975-7406.155917

Jemat, A., Ghazali, M. J., Razali, M., & Otsuka, Y. (2015). Surface modifications and their effects on titanium dental implants. *BioMed Research International*, 2015, 1–

11. <https://doi.org/10.1155/2015/791725>

Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant

- Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(December 2017), S219–S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- Kim, H., Choi, S., Ryu, J., Koh, S., Park, J., & Lee, I. (2008). The biocompatibility of SLA-treated titanium implants. *Biomedical Materials*, 3(2). <https://doi.org/10.1088/1748-6041/3/2/025011>
- Kirmanidou, Y., Sidira, M., Drosou, M.-E., Bennani, V., Bakopoulou, A., Tsouknidas, A., Michalakis, K., Mchalakakis, K. (2016). New Ti-Alloys and Surface Modifications to Improve the Mechanical Properties and the Biological Response to Orthopedic and Dental Implants: A Review. *BioMed Research International*, 2016, 1–21. doi:10.1155/2016/2908570
- Kommerein, N., Doll, K., Stumpp, N. S., & Stiesch, M. (2018). Development and characterization of an oral multispecies biofilm implant flow chamber model. *PLOS ONE*, 13(5), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196967>
- Langhoff, J. ., Voelter, K., Scharnweber, D., Schnabelrauch, M., Schlottig, F., Hefti, T., ... von Rechenberg, B. (2008). Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *Oral & Maxillofacial Surgery*, 37(12), 1125–1132. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.09.008>
- Le Guéhennec, L., Soueidan, A., Layrolle, P., & Amouriq, Y. (2007). Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*, 23(7), 844–854. doi:10.1016/j.dental.2006.06.025
- Lee, J.-W., An, J. H., Park, S.-H., Chong, J.-H., Kim, G.-S., Han, J., ... Park, H.-J. (2016). Retrospective clinical study of an implant with a sandblasted, large-grit, acid-etched surface and internal connection: analysis of short-term success rate and marginal bone loss. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 38(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40902-016-0089-6>
- Mahajan, A., Singh, B., Kashyap, D., Kumar, A., & Mahajan, P. (2013). Interspecies communication and periodontal disease. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/765434>
- Misch, C. ., Strong, T., & Bidez, M. . (2015). Scientific rationale for dental implant design. Retrieved from <https://pocketdentistry.com/15-scientific-rationale-for->

dental-implant-design/

- Möller, B., Terheyden, H., Açil, Y., Purcz, N. ., Hertrampf, K., Tabakov, A., ... Wiltfang, J. (2012). A comparison of biocompatibility and osseointegration of ceramic and titanium implants: an in vivo and in vitro study. *Oral & Maxillofacial Surgery*, 41(5), 638–645. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.02.004>
- Mombelli, A., Müller, N., & Cionca, N. (2012). The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 23(SUPPL.6), 67–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02541.x>
- Mukawa, K., Higuchi, D., Furuyama, C., & Baba, K. (2018). Predicting Patient-Reported Outcomes of Dental Implant Treatment. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 33(4), 863–870. doi:10.11607/jomi.6133
- Naves, M. ., Menezes, H. ., Magalhães, D., Ferreira, J. ., Ribeiro, S. ., de Mello, J. ., & Costa, H. . (2015). Effect of Macrogeometry on the Surface Topography of Dental Implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 30(4), 789–799. <https://doi.org/10.11607/jomi.3934>
- Ogle, O. . (2015). Implant Surface Material, Design, and Osseointegration. *Dental Clinics of North America*, 59(2), 505–520. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cden.2014.12.003>
- Payne, J. ., Johnson, P. ., Kok, C. ., Gomes-Neto, J., Ramer-Tait, A. ., Schmid, M. ., & Hutkins, R, W. (2017). Subgingival Microbiome Colonization and Cytokine Production during Early Dental Implant Healing. *American Society for Microbiology*, 2(6), 1–13.
- Ploux, L., Ponche, A., & Anselme, K. (2010). Bacterial/Material Interfaces: Role of the Material and Cell Wall Properties. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 24(13–14), 2165–2201. <https://doi.org/https://doi.org/10.1163/016942410X511079>
- Puckett, S. ., Taylor, E., Raimondo, T., & Webster, T. . (2010). The relationship between the nanostructure of titanium surfaces and bacterial attachment. *Biomaterials*, 31(4), 706–713. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.09.081>
- Qin, S., Xu, K., Nie, B., Ji, F., & Zhang, H. (2018). Approaches based on passive and active antibacterial coating on titanium to achieve antibacterial activity. *Journal of*

Biomedical Materials Research Part A. doi:10.1002/jbm.a.36413

Ribeiro, M., Monteiro, F.J., Ferraz, M.P., (2012). Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomaterials* 2(4):176-94. doi: 10.4161/biom.22905.

Roehling, S., Astasof-Frauenhoffer, M., Hauser-Gerspach, I., Braissant, O., Woelfler, H., Waltimo, T., ... Gahlert, M. (2017). In Vitro Biofilm Formation on Titanium and Zirconia Implant Surfaces. *Journal of Periodontology*, 88(3). <https://doi.org/https://doi.org/10.1902/jop.2016.160245>

Rupp, F., Gittens, R. A., Scheideler, L., Marmur, A., Boyan, B. D., Schwartz, Z., & Geis-Gerstorfer, J. (2014). A review on the wettability of dental implant surfaces I: Theoretical and experimental aspects. *Acta Biomaterialia*, 10(7), 2894–2906. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.040>

Rupp, F., Liang, L., Geis-Gerstorfer, J., Scheideler, L., & Hüttig, F. (2018). Surface characteristics of dental implants: A review. *Dental Materials*, 34(1), 40–57. doi:10.1016/j.dental.2017.09.007

Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., ... Ebker, T. (2016). Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *BioMed Research International*, 2016, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2016/6285620>

Socransky, S. ., Haffajee, A. ., Cugini, M. ., Smith, C., & Kent Jr, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x>

Souza, J. G. ., Cury, J. ., Ricomini, F. A. ., Feres, M., Faveri, M., & Barão, V. A. . (2018). Effect of sucrose on biofilm formed in situ on titanium material. *Journal of Periodontology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/JPER.18-0219>

Sykaras, N., Iacopino, A. ., Marker, V. ., Triplett, R. ., & Woody, R. . (2000). Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15(5), 675–690.

Teles, R., Teles, F., Frias-Lopez, J., Paster, B., & Haffajee, A. (2013). Lessons learned

- and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontology* 2000, 62(1), 95–162. <https://doi.org/10.1111/prd.12010>
- Terheyden, H., Lang, N. P., Bierbaum, S., & Stadlinger, B. (2011). Osseointegration - communication of cells. *Clinical Oral Implants Research*, 23(10), 1127–1135. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02327.x
- Wang, D., Haapasalo, M., Gao, Y., Ma, J., & Shen, Y. (2018). Antibiofilm peptides against biofilms on titanium and hydroxyapatite surfaces. *Bioactive Materials*, 3(4), 418–425. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.06.002>
- Wennerberg, A., & Albrektsson, T. (2009). Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20(s4), 172–184. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01775.x>
- Whitehead, K. ., Colligon, J., & Verran, J. (2005). Retention of microbial cells in substratum surface features of micrometer and sub-micrometer dimensions. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 41(2–3), 129–138. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2004.11.010>
- Wirth, J., Tahriri, M., Khoshroo, K., Rasouljanboroujeni, M., Dentino, A. R., & Tayebi, L. (2017). *Surface modification of dental implants. Biomaterials for Oral and Dental Tissue Engineering*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100961-1.00006-2>
- Yeo, I.-S. (2014). Reality of Dental Implant Surface Modification: A Short Literature Review. *The Open Biomedical Engineering Journal*, 8(1), 114–119. doi:10.2174/1874120701408010114
- Yoshinari, M., Oda, Y., Kato, T., & Okuda, K. (2001). Influence of surface modifications to titanium on antibacterial activity in vitro. *Biomaterials*, 22(14), 2043–2048. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00392-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00392-6)
- Zaura, E., Nicu, E. A., Krom, B. P., & Keijser, B. J. F. (2014). Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4(June), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00085>