

Caroline Cruz Pompa

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Departamento de Pós-Graduação
Especialização de Periodontia

Periimplantite: Diagnóstico e Tratamento

Salvador

2009

Caroline Cruz Pompa

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Departamento de Pós-Graduação

Especialização de Periodontia

Periimplantite: Diagnóstico e Tratamento

Monografia de Conclusão do curso de

Especialização de Periodontia

Orientador: Prof Sandro Bittencourt

Salvador

2009

Periimplantite: Diagnóstico e Tratamento

RESUMO

O uso de implantes osseointegrados vem crescendo nas últimas décadas e juntamente com eles suas complicações. A periimplantite se apresenta como uma infecção bacteriana que afeta os tecidos moles e duros ao redor do implante promovendo perda da osseointegração. O fator etiológico dessa patologia é o acúmulo de bactérias na superfície do implante, mas o seu desenvolvimento também está relacionado à indicadores de risco como a história de doença periodontal. Para um diagnóstico precoce, programas de avaliação de risco individual precisam ser instituídos e o paciente incluído em um programa de monitoramento onde alguns parâmetros clínicos e radiográficos são avaliados com o objetivo de intervir na doença de maneira adequada. Várias terapias são propostas a fim de minimizar as seqüelas deixadas pela infecção periimplantar, incluindo o debridamento da superfície do implante, acesso cirúrgico, condicionamento da superfície do implante, regeneração óssea, antibiótico tópico e sistêmico e antissépticos. Diante da relevância do tema, o objetivo do presente estudo é através de uma revisão de literatura discorrer sobre as ferramentas utilizadas para diagnóstico da periimplantite e fazer uma abordagem crítica sobre as diversas possibilidades terapêuticas.

Unitermos: periimplantite; fator etiológico; diagnóstico; tratamento.

ABSTRACT

During the past decades, osseointegrated implants has developed and their complications and problems too. Periimplantitis is a chronic progressive marginal infections is defined as an inflammatory reaction affecting the tissue surrounding osseointegrated dental implants resulting in loss of supporting bone. Periodontal disease and your subgingival microbiota represents a risk factors for Periimplantitis. Various therapies have been advocated for the resolution of the periimplant infection and in the restoration of the periimplant tissue. The suggested therapies include debridament of the implant surface, acess flap surgery, chemical conditioning of the implant surface, bone regeneration and topical or systemic antimicrobial therapy.

Key words: Peri-implantitis; Diagnosis

Sumário

1. Introdução.....	pag 5
2. Revisão de literatura.....	pag 7
2.1 Marcadores Inflamatórios.....	pag 8
2.2 Índices e Diagnóstico	pag 10
2.3 Tratamento não cirúrgico.....	pag 12
2.4 Tratamento cirúrgico	pag 15
3. Discussão	pag 16
4. Considerações Finais.....	pag18
5. Referências Bibliográficas	pag 19

INTRODUÇÃO

O uso de implantes osseointegrados tornou-se, nas últimas décadas, uma modalidade de tratamento previsível e amplamente aceita pelos pacientes parcialmente edêntulos e edêntulos totais. Um fator chave para o sucesso em longo prazo dos implantes orais é a manutenção da saúde dos tecidos que o circundam 8.

Apesar da alta previsibilidade, 88% de sucesso em maxila e 93% em mandíbula²⁵, falhas podem ocasionalmente acontecer. Dentre as possíveis complicações a periimplantite e o stress biomecânico são os principais fatores implicados na perda óssea ao redor do implante osseointegrado 9.

A periimplantite é o processo inflamatório dos tecidos periimplantares que afeta tecidos moles e duros associada à reabsorção óssea que pode levar a perda do implante 29. A condição inflamatória se desenvolve em resposta ao acúmulo de biofilme no sulco periimplantar e, se não tratada, tende a evoluir afetando tecidos moles (mucosite periimplantar) e duros (periimplantite) com a formação de bolsa periimplantar.

A microbiota do biofilme dental tem uma função importante na etiologia das doenças periodontais e periimplantares, estima-se que aproximadamente 415 espécies de bactérias estão presentes na placa subgengival 3,10,28. A periimplantite é uma infecção sítio-específica que contém basicamente microorganismos anaeróbios, gram-negativos e na sua maioria *Fusobacterium sp* e *Prevotella intermédia*, como na periodontite. Outras espécies também foram citadas em implantes infectados como *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 22. Em caso de saúde periimplantar os sítios da mucosa ao redor do implante abrigam em sua maioria pequenas amostras de bactérias, especialmente cocos e bactérias aeróbias 26. Assim, fica claro que

existe uma grande semelhança entre doença periodontal e doença periimplantar, o que sugere que o diagnóstico e tratamento das patologias periimplantares seguem as diretrizes de exame clínico e terapêutica periodontal 22.

O defeito periimplantar usualmente assume forma bem definida de disco em volta do implante. Por causa da parte apical do implante ainda possuir perfeita osseointegração essa reabsorção óssea ocorre sem sinal de mobilidade do implante. A mobilidade só ocorre quando não há mais osseointegração o que caracteriza a perda do implante. A inflamação nos tecidos moles é acompanhada de sangramento após leve sondagem e pode haver supuração proveniente da bolsa periimplantar. O edema e vermelhidão nos tecidos marginais podem não ser tão proeminentes e geralmente não há dor associada à periimplantite 22.

É importante que não se confunda periimplantite com implante perdido. A infecção periimplantar é tratável e são várias as modalidades de tratamento propostas. Assim como na infecção periodontal, a infecção periimplantar não invalida o implante, como também um dente com periodontite não é um dente perdido 33.

Diante da relevância do tema, o objetivo do presente estudo é por meio de uma revisão de literatura discorrer sobre as ferramentas utilizadas para diagnóstico da periimplantite e fazer uma abordagem crítica sobre as diversas possibilidades terapêuticas.

REVISÃO DE LITERATURA

Pacientes com história de periodontite podem representar um grupo de indivíduos com elevado risco de desenvolver periimplantite 13. Essa visão é baseada na evidente suscetibilidade ao desenvolvimento da periodontite e no potencial de transmissão de patógenos periodontais dos dentes para o implante 24. Foi observada a transmissão de periodontopatógenos dos dentes remanescentes para os implantes, denominada translocação intrabucal de bactérias patogênicas 14. Pacientes com alto número de patógenos periodontais ao redor dos dentes possuem um risco aumentado de infecção cruzada das bactérias das bolsas periodontais para sítios do implante 10, 29,33.

Bolsas periodontais residuais abrigando altas proporções de patógenos periodontais influenciariam na colonização dos sulcos periimplantares 18. Um mês após a exposição do implante na cavidade oral já pode ser detectado periodontopatógenos ao redor do implante de pacientes parcialmente edêntulos tratados por doença periodontal 21.

A microbiota em implantes dentais com sucesso na osseointegração foi investigada em 43 pacientes parcialmente edêntulos. Os resultados sugeriram que o histórico de periodontite teve um impacto maior na microbiota periimplantar do que o momento da colocação da carga protética no implante 19. Foi demonstrado também que a microbiota dos dentes remanescentes influenciam significativamente na composição da microbiota periimplantar. Quando parcialmente edêntulos são comparados a edêntulos totais a flora subgengival dos últimos se apresenta menos periodontopatogênica e com menor frequência de *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans* (Quirynen et al, 2003).

Outros fatores que têm sido positivamente associados à periimplantite são: fumo, diabetes, traços genéticos, consumo de álcool e precária higiene oral 13.

Marcadores inflamatórios

Uma causa importante de perda dos dentes na população adulta são as formas avançadas da doença periodontal. Espera-se então que grande parte dos pacientes que recebem implantes são pacientes com história de doença periodontal. Diante da similaridade do desafio microbiano na periodontite e periimplantite e da considerável probabilidade da causa da perda do dente a ser reabilitado pelo implante ter sido doença periodontal, alguns autores começaram a avaliar na periimplantite marcadores da inflamação importantes na doença periodontal como proteína C reativa (PCR) e citocinas (IL-1 β) 14.

Proteína C reativa é uma proteína de fase aguda, sintetizada no fígado e que se mostra aumentada durante uma inflamação ou infecção bacteriana. Índices elevados de PCR no plasma vêm sendo associados à destruição dos tecidos periodontais. Em um estudo sobre “achados microbiológicos e resposta do hospedeiro em pacientes com periimplantite” constataram valores mais elevados de PCR nos implantes com periimplantite quando comparado com o grupo controle apesar de não estatisticamente significativa. Com tudo, nesse mesmo estudo, foram constatados índices elevados e estatisticamente significantes da atividade da elastase e lactoferrina ao redor dos implantes com periimplantite quando comparado ao controle. Altas concentrações de elastase e lactoferrina no fluido crevicular servem como marcadores de inflamação em geral e ativação neutrofílica em

particular. Já em relação aos índices da citocina IL-1 β os autores não encontraram diferenças¹⁴.

Entretanto, no estudo sobre resposta do hospedeiro e falha do implante mostraram correlação positiva entre os níveis de IL-1 β e falha do implante indicando um padrão específico de resposta do hospedeiro diante da destruição periimplantar³⁴. Nos tecidos periodontais, concentrações de IL-1 β são correlacionadas à atividade de doença ao redor do dente ³⁵. Altos níveis de IL-1 β no fluido crevicular vêm sendo associados com sinais precoces de periimplantite ¹. Isso mostra o potencial de utilização desses marcadores no diagnóstico precoce da doença periimplantar.

Foi detectado ainda maior inflamação clínica combinada com maior atividade neutrofílica nos sítios com maior destruição óssea. As concentrações de IL-1 β e lactoferrina tendem a ser menores ao redor de implantes de pacientes edêntulos totais quando comparados a parcialmente edêntulos¹⁴.

Uma associação entre a severidade da periodontite e uma variação no gene da IL-1 foi demonstrada ¹⁷. Foi detectado que pacientes genótipo positivo para IL-1 produzem níveis excessivos do mediador inflamatório e, portanto são significativamente mais susceptíveis à doenças periodontais mais severas. Alguns autores estudando o polimorfismo do gene da IL-1 e o fumo como fatores de risco para perda óssea na região periimplantar encontraram 31% da amostra (90 pacientes reabilitados com implante) positiva para o polimorfismo do gene. Quando esse polimorfismo é associado ao fumo um aumento significativo na perda óssea periimplantar foi observado¹¹.

Índices e Diagnóstico

Parâmetros clínicos utilizados para avaliar a condição periodontal foram extrapolados para o exame dos tecidos periimplantares tais como, avaliação da higiene oral, do tecido marginal periimplantar e a interface osso implante. Entretanto, essa extrapolação só é possível pelo conhecimento das semelhanças e diferenças entre os tecidos moles periodontais e periimplantares.

O epitélio oral da gengiva é queratinizado e é contínuo com o epitélio juncional de aproximadamente 2 mm. O tecido conjuntivo supra-alveolar possui cerca de 1 mm de altura. As fibras principais estendem-se em forma de leque do cemento em direção à margem gengival e crista óssea. A mucosa externa do tecido periimplantar é também queratinizada e se conecta à barreira epitelial que reveste a conexão do implante. Essa barreira epitelial como na união do epitélio juncional ao esmalte, apresenta hemidesmossomos. Apicalmente está a zona de união de tecido conjuntivo com aproximadamente 1,5 mm de altura, na quais fibras colágenas se originam na crista óssea e estendem-se paralelamente à superfície do implante. Essa região difere-se da área de inserção conjuntiva ao redor dos dentes por apresentar mais colágeno, mas menos fibroblastos e estruturas vasculares 4. A inserção transmucosa, assim como o espaço biológico, é formado fisiologicamente e as suas dimensões são estáveis. Isso significa que em situações específicas há reabsorção óssea para restabelecimento destas dimensões 6.

Clinicamente, essas informações são importantes para permitir melhor interpretação dos exames de diagnóstico uma vez que o tecido conjuntivo periimplantar oferece menor resistência à sondagem devido à disposição paralela, ao longo eixo do implantes, das fibras colágenas. Assim, a penetração da sonda é maior em implantes do que em dentes, pois há um deslocamento lateral do epitélio

e conjuntivo de maneira que a sonda pára próxima da crista óssea ao redor de implantes 7.

A sondagem periimplantar permite a avaliação de alguns parâmetros tais como: profundidade de sondagem, distância entre a margem gengival e um ponto de referência do implante (medida de aumento gengival ou retração do tecido mole), sangramento após sondagem, resistência dos tecidos à sondagem, exsudação e supuração do espaço periimplantar 5,23.

A sondagem se mostra um parâmetro clínico comparativo valioso. Por isso, recomenda-se preferencialmente no momento da reconstrução protética estabelecer uma base de dados de sondagem para que se possa obter um comparativo nas avaliações de monitoramento¹⁸.

Outro parâmetro diagnóstico importante é a avaliação radiográfica. A preservação da altura do osso marginal é considerada como crucial na manutenção do implante e geralmente utilizada como principal critério de sucesso para os sistemas de implantes. A perda óssea vertical de menos de 0,2 mm, anualmente, após o primeiro ano de colocação, tem sido proposta como um importante critério de sucesso 20.

A perda óssea encontrada com o desenvolvimento da infecção periimplantar resulta em defeito ósseo e perda de sustentação. Contudo, enquanto a porção apical do implante mantiver sua osteointegração a mobilidade do implante não poderá ser observada, por outro lado, quando tal mobilidade for percebida significará perda total da osteointegração 18. Sendo assim, a mobilidade não se apresenta como fator de diagnóstico precoce da periimplantite e não é um parâmetro sensível a ser usado no monitoramento da estabilidade clínica do implante.

Tratamento não cirúrgico

É evidente que a instalação do implante representa um passo terapêutico dentro de um contexto amplo de plano de tratamento que tem como objetivo maior a reconstrução da função e estética do paciente. Para que isso ocorra, o paciente deve ter recebido tratamento periodontal prévio quando foi adequado e motivado. O controle de placa faz parte desse tratamento e é peça chave no sucesso longitudinal da terapia de implantes orais. Dentro do monitoramento pós-colocação do implante além dos exames de reavaliação também fazem parte controle do biofilme e motivação do paciente.

Baseado na possibilidade de contaminação do sulco periimplantar e nos achados microbiológicos dos periodontopatógenos em sítios infectados por periimplantite alguns autores recomendam que pacientes com implantes orais sejam avaliados na manutenção periodontal para que qualquer sinal ou sintoma de periimplantite seja tratado adequadamente e de maneira precoce 8,22. Esse programa deve ser baseado em dados individuais do paciente promovendo intervalos de chamada adequados.

O controle e prevenção das infecções periimplantares e periodontais dependem em grande parte do controle do biofilme microbiano, através de medidas pessoais de higiene e tratamento mecânico local 12. Contudo, por vezes a utilização concomitante de antimicrobianos sistêmicos ou tópicos podem colaborar para a resolução da condição patológica desde que com indicação precisa e adequada seleção da droga 16,30-31-32.

Em relação ao uso de antimicrobianos alguns autores estudaram a susceptibilidade de microorganismos isolados de infecção periodontal e periimplantar ao metronidazol, lincosamidas, macrolídeos e tetraciclina 12. Os

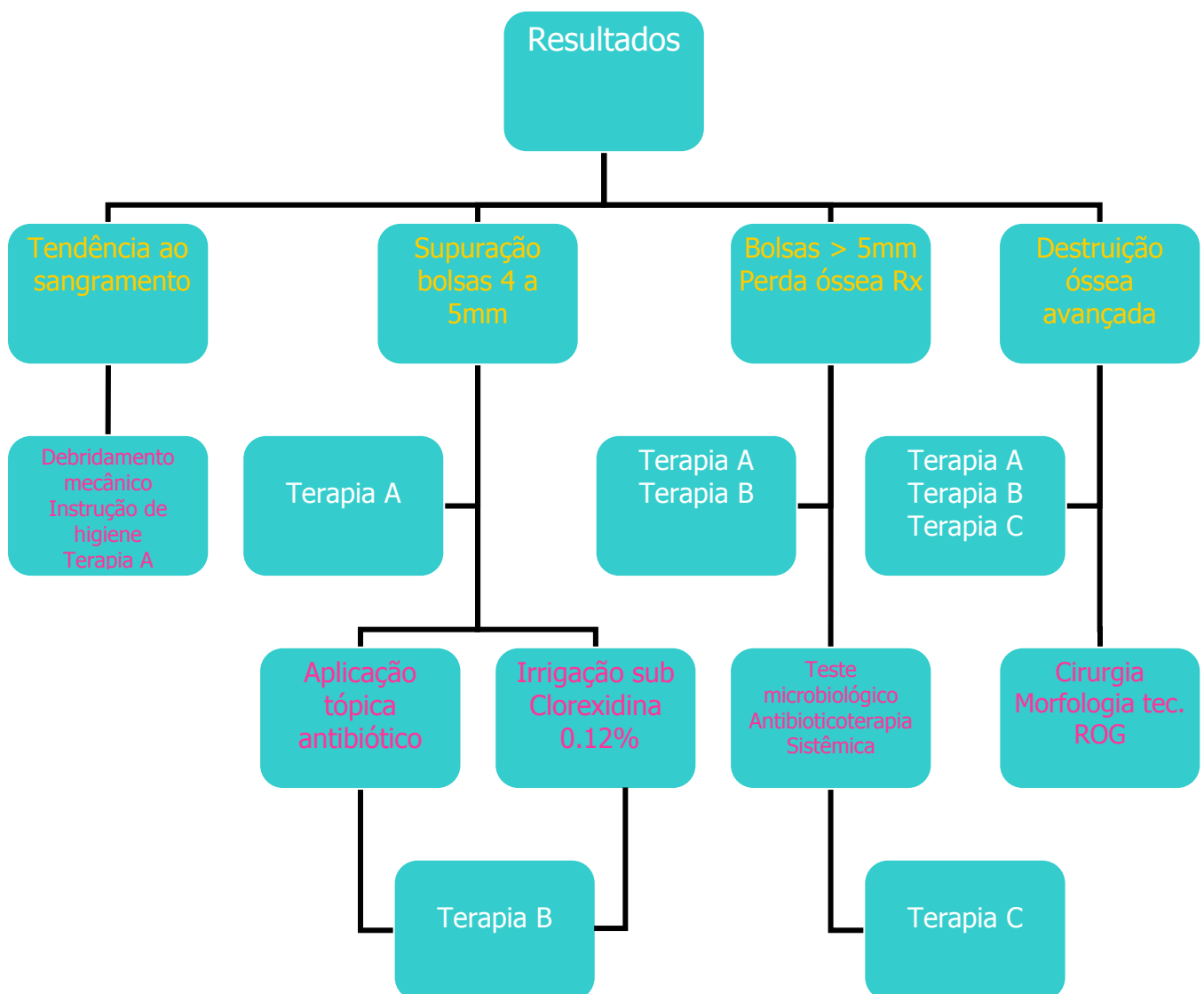
resultados dos testes evidenciaram que o metronidazol foi a droga mais eficaz frente aos anaeróbios testados, mas como esperado, não apresentou atividade inibitória sobre anaeróbios facultativos como também descrito por Al Haroni 2006. Os autores sugerem ainda que uma associação entre metronidazol e os β -lactâmicos pode ser uma solução para a pequena susceptibilidade dos anaeróbios facultativos ao metronidazol.

Em um estudo analisando o tratamento não cirúrgico da periimplantite, 25 pacientes com 31 implantes todos com evidencia radiográfica de perda óssea, com profundidade de sondagem > 5 mm e com sangramento a sondagem foram submetidos ao seguinte tratamento: instrução de higiene oral, debridamento mecânico, clorexidina gel 0,2% e microesferas de minociclina. Após avaliação de 12 meses os autores obtiveram redução na profundidade de sondagem de 1 mm, ganho de inserção de 1 mm e redução de sangramento a sondagem de 50% 27.

Em lesões periimplantares o tratamento não cirúrgico não se mostra tão eficiente quanto nas mucosites periimplantares. Porém, quando se soma a ação adjunta local e sistêmica dos antibióticos é observada uma redução no sangramento a sondagem e profundidade de sondagem 31.

Se detectada a tendência crescente ao sangramento dos tecidos moles, os implantes são mecanicamente limpos utilizando instrumentos adequados para o debridamento mecânico, as práticas de higiene oral devem ser checadas e as técnicas adequadas de controle de placa instruídas e reforçadas (terapia A). Na presença de supuração ou dos primeiros sinais de destruição do tecido periimplantar (bolsa 4 a 5 mm) deve ser combinado a terapia A com a aplicação tópica de antibiótico e irrigação da bolsa com clorexidina 0,2% e o paciente orientado a bochechar duas vezes ao dia com clorexidina 0,12% (terapia B). Se a

bolsa periimplantar for maior que 5 mm deve se avaliar radiograficamente a existência de perda óssea. É também recomendado a realização de teste microbiológico e antibioticoterapia sistêmica adequada. Segundo os autores, se a destruição óssea avançar uma intervenção cirúrgica será necessária para corrigir a morfologia tecidual e aplicar técnica de regeneração óssea guiada sempre acumulando todos os passos do tratamento. Como mostrado no organograma abaixo



Tratamento cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos para tratamento da periimplantite incluem instrumentação com retalho aberto, removendo bactérias, polindo, descontaminando e desintoxicando a superfície do implante com instrumentos mecânicos, agentes químicos e laser. Após o objetivo primário da intervenção cirúrgica que seria a descontaminação bacteriana do implante ser alcançada pode-se promover se necessário, a correção das condições anatômicas para melhorar o controle de placa e a eliminação de bolsa periimplantar, ambiente propício para a proliferação de bactérias anaeróbias 12,16,30-31.

Essa correção anatômica pode ser feita por meio de técnicas ressectivas ou regenerativas. Dentre os procedimentos regenerativos está incluída a regeneração óssea guiada com enxertos ósseos autógenos ou alógenos 8.

Um estudo foi realizado sobre tratamento cirúrgico de defeitos infra-ósseos na periimplantite comparando três modalidades de tratamento: enxerto ósseo autógeno sozinho, enxerto ósseo autógeno com membrana não absorvível e enxerto ósseo autógeno com membrana absorvível. Os autores concluíram que o osso autógeno é uma escolha apropriada para preenchimento ósseo das crateras formadas pela doença. Segundo eles, certas situações clínicas requerem o uso adicional de membrana como barreira, porém seu uso como rotina deve ser visto com cautela, em função dos riscos de exposição 15.

DISCUSSÃO

A importância do diagnóstico está alicerçada no potencial para afetar a tomada de decisão sobre início do tratamento, escolha da melhor alternativa terapêutica e decisão de qual região receberá intervenção. Os parâmetros utilizados para este diagnóstico também serão usados para avaliar o efeito do tratamento e o prognóstico em longo prazo. Dentro do diagnóstico a avaliação radiográfica é importante e uma série longitudinal de radiografias padronizadas seria necessária para avaliação precisa da altura do nível ósseo. Entretanto, existe também uma preocupação com a exposição indevida do paciente a radiação e em função disso e da pequena diferença no nível ósseo se houver normalidade ($< 0,2$ mm), as radiografias não devem ser tiradas a cada retorno. O exame radiográfico não pode ser o único parâmetro de avaliação do desempenho do implante. Na ausência de sinais clínicos de infecção recomenda-se tirar radiografias um ano após colocação e a intervalos subsequentes não inferiores a um ano 23.

Assim, para o diagnóstico correto da periimplantite é necessário um somatório de testes e parâmetros clínicos como, sondagem, sangramento, índices de placa, sinais de infecção, perda óssea avaliada através de radiografias comparativas e a exclusão de outras causas de perda óssea como o trauma oclusal. É evidente que o ideal é a detecção da doença de maneira precoce para proporcionar uma intervenção antes que uma porção substancial do osso de sustentação seja perdida 13.

Alguns autores sugerem uma Terapia de Manutenção Interceptativa Cumulativa que tem como princípio detectar a infecção periimplantar o mais precocemente possível e interceptar problemas com a terapia apropriada^{18,22}. A base desse método é a visita regular do paciente implantado e a avaliação repetida

dos parâmetros clínicos e radiográficos. O ideal é que o implante gere resultados negativos para todos os parâmetros sendo assim não há necessidade de tratamento.

O tratamento da periimplantite pode incluir instrumentação mecânica dos depósitos bacterianos, intervenções cirúrgicas para correção de estrutura tecidual desfavorável e procedimentos regenerativos para recuperação dos tecidos perdidos. O debridamento mecânico constitui o elemento básico do tratamento da periimplantite e mucosite periimplantar, porém o design da estrutura do implante pode dificultar a efetividade do tratamento mecânico. Uma redução na carga bacteriana compatível com saúde é difícil apenas com tratamento mecânico por isso uma terapia adjunta com antibióticos, anti-sépticos e laser são propostas para fortalecer o tratamento não cirúrgico das mucosites e periimplantites 31.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce da periimplantite parece se apresentar como ponto crucial no sucesso do seu tratamento e permanência do implante em função. Esse tratamento se baseia no princípio de desinfecção da superfície do implante infectado. Tanto o tratamento cirúrgico quanto o não cirúrgico reúnem esforços para eliminar o fator etiológico primário (biofilme microbiano) e minimizar as seqüelas produzidas pela doença. Mais estudos são necessários para embasar ainda mais o tratamento das periimplantites.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aboyoussef H, Carter C, Jandinski JJ & Panagakos FS. Detection of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases in implant crevicular fluid. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 1998 ;13:689-696
2. Al-Haroni MH, Skaug N, Al-Hebshi NN. Prevalence of subgingival bacteria resistant to aminopenicillins and metronidazole in dental patients from Yemen and Norway. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:217-23
3. Becker W, Becker BE, Newman S. Clinical and microbiological findings that may contribute to dental implant failure. *Int J Oral Maxillo Surg*. 1990; 5:31-38
4. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1991;2:81-90
5. Christoph, HFH & Roland G. Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontology 2000*. 2004 ;34:230-239
6. Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implanto-gingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. *J Periodontol*. 1997;68:186-198
7. Ericsson I & Lindhe J. Probing depth at implants and teeth. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 1993;20:623-627
8. Esposito M, Worthington HV, Coutard P, Thomsen P. Maintaining and re-establishing health around osseointegrated oral implants: a Cochrane systematic review comparing the efficacy of various treatments. *Periodontology 2000*. 2003;33:204-212
9. Esposito M, Hirsch JM, Lekhem U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. *Eur J Oral Sci*. 1998; 106:721-764

10. Evian CI, Emling R, Rosenberg ES, Waasdorp JA, Halpern W, Shah S, Garcia M. Retrospective Analysis of implant Survival and the influence of Periodontal disease and Immediate Placement on Long term Results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19:393-398
11. Feloutzis A, Lang N, Tonetti MS, Burgin W, Bragger U, Buser D, Duff GW, Kornaman KS. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in well-maintained population. *Clin Oral Impl Res.* 2003;14:10-17
12. Gaetti-Jardim Jr E, Gaetti-Jardim EC, Lins AS, Oliveira SR, Semenoff Segundo A. Susceptibilidade de Bactérias anaeróbias isoladas de infecções periimplantares e periodontais ao Metronidazol, Lincosamidas, Macrolídeos e Tetraciclina. *Revista Odonto Ciência- FacOdonto/PUCRS.* 2007;22:131-137
13. Heitz-mayfield LJA. Peri-implants diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol.* 2008; 35 (suppl 8):293-304
14. Hultin M, Gustafsson A, Hallstrom H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Impl. Res.* 2002;13:349-358
15. Khoury F & Buchmann R. Surgical Therapy of peri-implant disease: a 3-years follow up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *Journal of Periodontology.* 2001; 52: 1498-1508
16. Klinge B, Gustafsson A, Berghundh T, A systematic review of the effect of anti-infective therapy in the treatment of Peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2002;29(suppl.3):213-225
17. Kornman KS, Page RC, & Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology* 2000. 1997b;14:33-53

18. Lang NP, Wilson TG, Cobet EF. Biological complication with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment. *Clin Oral Impl Res* 2000; 11(suppl):146-155
19. Lee KH, Maiden MFJ, Tanner ACR, Weber HP. Microbiota of successful osseointegrated dental implants. *J Periodontol.* 1999;70:131-138
20. Lekholm U, Adell R, Lindhe J, Branemark P-I, Eriksson B, Rockler B, Lindvall A-M, Yaneyma T. Marginal tissue reaction at osseointegrated titanium fixtures. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15:53-61
21. Leonhardt A, Dahlén G. Effect of Titanium on selected oral bacteria species in vitro. *Europ J Oral Sciences.* 1995; 103:382-387
22. Mombelli A. Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontology* 2000. 2002;28:177-189
23. Mombelli A & Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontology* 2000. 1998;17:63-76
24. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch EJR, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol. Immunol.* 1987;2:145-151
25. O'Roark WL. Survival rate of dental implants: an individual practitioner's anecdotal review of 25 years of experience. *J Oral Implantol.* 1997; 23:90-130
26. Paster BJ, Boches S K, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos, VA, Sahasraboudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J. Bacteriol.* 2001;183: 3770-3783
27. Person GR, Salvi GE, Heitz-Mayfield, LJ & Lang NP. Antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis I: microbiological outcomes. *Clinical Oral Implants Research.* 2006; 17:386-393

28. Piovano S. Bacteriology of most frequent oral anaerobic infections. *Anaerobe*. 1999; 5:221-227
29. Quirynen M & Teughels W. Microbiologically compromised patients and impact on oral implants. *Periodontology* 2000. 2003;33:119-128
30. Roos-Jansaker AM, Renvert S, Egeberg S. Treatment of peri-implant infection: a literature review. *J Clin Periodontol* 2003;30:467-485
31. Renvert S, Roos-Jansaker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol* 2008;35(suppl.8):305-307
32. Rezende CP, Ramos MB, Daquila CH, Filho MA, Dias MO, Denardin OVP. Peri-implantitis. *RGO*. 2005 ;53:321-324
33. Rutar A, Lang NP, Buser D, Burgin W, Mombelli A. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue conditions. *Clin Oral Impl Res*. 2001;12:189-195
34. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, Offenbacher S. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *Intern. J Oral Maxillofacial Implants*. 1997;12:32-42
35. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostak L, Haffajee AD & Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active Periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1991; 18:548-554

