



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Tratamento Regenerativo da Peri-implantite com L-PRF – Revisão Sistemática e Casos Clínicos

Sara Miguel Silva Rodrigues

Orientador: Doutor Orlando Martins

Co-orientadora: Dra. Daniela Santos Silva

Coimbra 2018

Tratamento Regenerativo da Peri-implantite com L-PRF – Revisão Sistemática e Casos Clínicos

Sara Rodrigues

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Doutor Orlando Martins

Assistente Convidado da Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dra. Daniela Santos Silva

Assistente Convidada da Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Área da Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Av. Bissaya Barreto, Bloco de Celas

3000-075 Coimbra

Portugal

Tel.: +351 239 484 183

Fax.: +351 239 402 910

E-mail: saramiguelrodrigues@gmail.com

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	5
1.1. Definição de Peri-implantite	5
1.2. Prevalência	7
1.3. Abordagem Terapêutica	8
1.3.1. Tratamento Não Cirúrgico	8
1.3.2. Tratamento Cirúrgico	8
1.3.2.1. Cirurgia regenerativa	9
1.3.2.1.1 Enxertos ósseos	9
1.3.2.1.2 Concentrados plaquetares autólogos (Biomoduladores)	12
1.3.2.2. L-PRF e Peri-implantites	16
1.3.2.3. Objetivos	16
2. PARTE I - REVISÃO SISTEMÁTICA	17
2.1. Materiais e Métodos	17
2.2. Resultados	20
3. PARTE II – “CASOS CLÍNICOS”	27
3.1. Materiais e Métodos	27
3.2. Resultados	30
4. DISCUSSÃO	42
5. CONCLUSÃO	52
6. PERSPETIVAS FUTURAS	52
7. BIBLIOGRAFIA	53

Lista de Abreviaturas

PI – Peri-implantite

CP- Concentrados plaquetares

PS – Profundidade de sondagem

HS – Hemorragia à sondagem

NCI – Nível clínico de inserção

RG – Recessão Gengival

MSO – Material substituinte ósseo

L-PRF – Leukocyte and platelet rich fibrin (Fibrina rica em plaquetas e leucócitos)

IGF - *Insulin-like growth factor* (Fator de crescimento insulina-like)

VEGF - *Vascular endothelial growth factor* (Fator de crescimento endotelial vascular)

TGF β -1 - *Transforming growth factor b-1* (Fator de crescimento transformador β),

PDGF - *Platelet derived growth factors* (Fator de crescimento derivado das plaquetas)

P-PRF – *Pure platelet rich fibrin* (Fibrina rica em plaquetas puras)

A-PRF – *Advanced platelet rich fibrin* (Fibrina rica em plaquetas avançada)

I-PRF – *Injectable platelet rich fibrin* (Fibrina rica em plaquetas injetável)

RESUMO

Introdução: A reabilitação oral com implantes não é isenta de riscos e por vezes está associada a complicações biológicas, sendo a mais destrutiva a peri-implantite. Ainda não há um tratamento regenerativo da peri-implantite previsível e consensual entre clínicos. A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF – *Leucocyte and platelet rich fibrin*) apresenta resultados favoráveis na correção de defeitos infra-ósseos. **Objetivo:** Neste trabalho foi realizada uma revisão sistemática sobre a utilização de L-PRF, sozinha ou associada a um xenoenxerto, no tratamento da peri-implantite. Em simultâneo apresentou-se uma série de casos onde foi utilizado L-PRF no tratamento desta patologia. **Metodologia:** Foi definida uma questão PICOT: “Em pacientes reabilitados com implantes, com diagnóstico de peri-implantite, qual a efetividade do tratamento cirúrgico regenerativo com L-PRF, sozinho ou combinado com xenoenxerto comparado com tratamento cirúrgico com xenoenxerto, com *follow-up* mínimo de 6 meses?”. Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Cochrane e EMBASE com os termos “Platelet rich plasma [MeSH Terms]”, “Platelet rich fibrin”, “Plasma rich growth factors”, “Platelet concentrates”, “Leucocyte Platelet Rich Fibrin”, “Heterografts[MeSH Terms]”, “Xenografts”, “Peri-implantitis”, “Peri-implant” associados com os conectores booleanos “OR” e “AND”. Efetuou-se também uma pesquisa manual no “Journal of Clinical Periodontology” e no “Journal of Periodontology”. Para além disso, realizaram-se 5 casos clínicos para avaliar a aplicabilidade dos L-PRF no tratamento regenerativo da peri-implantite. **Resultados:** Foram incluídos 9 estudos clínicos onde foram avaliados os parâmetros Profundidade de sondagem (PS) e / ou Nível Clínico de inserção (NCI) e / ou Hemorragia à sondagem (HS) e / ou Recessão gengival (RG) e/ou Rx. **Discussão/Conclusão:** A utilização de L-PRF na cirurgia regenerativa em defeitos peri-implantares resultantes da peri-implantite ainda não está definida. Dos casos clínicos apresentados, devido ao reduzido tempo de *follow-up*, ainda não foi possível avaliar todos os parâmetros clínicos, no entanto, em 3 dos casos foi possível verificar um preenchimento ósseo radiográfico considerável, e em todos os casos uma ótima cicatrização dos tecidos moles. São, por isso, necessários mais estudos randomizados, com tempo de *follow-up* mais longos de forma a avaliar o potencial desta abordagem cirúrgica regenerativa.

Palavras-chave: Peri-implantite; Tratamento Regenerativo; L-PRF; Xenoenxerto

ABSTRACT

Introduction: Oral rehabilitation with implants isn't risk free and sometimes it is associated with biological complications, the most destructive being peri-implantitis. There is still no predictive and consensual regenerative treatment of peri-implantitis among clinicians. Leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) presents favorable results in the correction of infra-bony defects. **Objective:** A systematic review of the use of L-PRF alone or associated with a xenograft in the treatment of peri-implantitis was performed. A cases series was presented where L-PRF was used in the treatment of this pathology.

Methodology: A PICOT question was defined: "In implant-rehabilitated patients diagnosed with peri-implantitis, what is the effectiveness of regenerative surgical treatment with L-PRF alone or combined with xenografts compared to xenograft surgical treatment with minimum follow-up of 6 months?". An electronic search was accomplished in PubMed, Cochrane and EMBASE databases under the terms "Platelet rich plasma [MeSH Terms]", "Platelet rich fibrin", "Plasma rich growth factors", "Platelet concentrates", "Leucocyte Platelet Rich Fibrin", "Heterografts [MeSH Terms]", "Xenografts", "Peri-implantitis" and "Peri-implant" associated with the "OR" and "AND" boolean connectors. A manual survey was also conducted in the "Journal of Clinical Periodontology" and in the "Journal of Periodontology". In addition, 5 clinical cases were performed to evaluate the applicability of L-PRF in the regenerative treatment of Peri-implantitis.

Results: We included 9 clinical studies in which the parameters probing depth (PD) and / or Clinical attachment level (CAL) and / or Bleeding on probing (BOP) and / or Gingival Recession (GR) and / or Rx were evaluated.

Discussion/Conclusion: The use of L-PRF in regenerative surgery of peri-implantitis resulting defects is not yet defined. From the clinical cases presented, and due to the short follow-up time, it was not possible to evaluate all the clinical parameters. However, in 3 of the cases it was possible to verify a considerable radiographic bone filling, and in all cases an excellent healing of the soft tissues. Therefore, more randomized trials with longer follow-up are needed to evaluate the potential of this regenerative surgical approach.

Keywords: Peri-implantitis; Regenerative treatment; L-PRF; Xenograft

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definição de Peri-implantite

Em 1994, durante o 1º European Workshop on Periodontology foi estabelecido que as doenças peri-implantares compreendiam duas entidades distintas: mucosite peri-implantar e peri-implantite (PI). A mucosite foi definida como uma reação inflamatória reversível ao nível dos tecidos moles que circundam o implante. Por sua vez, a PI foi descrita como uma reação inflamatória associada à perda de osso de suporte de um implante osteointegrado em função.(1)

Alguns anos mais tarde, em 1998, *Mombelli & Lang* referiram que os sinais e sintomas associados à PI são, a existência de profundidade de sondagem peri-implantar (PS) resultante da perda vertical de osso, com ou sem sinais de mobilidade (esta já implica um estado final da doença), hemorragia à sondagem (HS) e/ou supuração (Sup) e ausência de dor. Contudo, é necessário que os critérios de diagnóstico utilizados em implantes incluam parâmetros sensíveis para detetar estes sinais e sintomas iniciais de infeção. Apenas a presença destas condições clínicas, torna necessário complementar o diagnóstico com exame radiográfico. Este permite detetar possíveis alterações do nível ósseo. Contudo, é de esperar que ocorra uma perda óssea fisiológica no primeiro ano, de um implante em função, de 1,5mm e, nos anos seguintes, uma perda inferior a 0,2mm por ano. (2, 3)

Numa revisão sistemática realizada por *Berglundh et al.* os autores definem PI como presença de PS superior a 6mm, com HS e/ou Sup e perda radiográfica de tecido ósseo de 2,5mm. (4) Dois anos mais tarde, *Karoussis et al.* (2004) caracterizaram a PI como a presença de PS maior ou igual a 5mm, HS e sinais radiográficos de perda óssea, sem, contudo, quantificar a mesma. (5)

No 6º EWOP, *Zitzmann and Berglundh* (2008) referiram a mesma definição de PI apresentada no 1º EWOP. Contudo, retiraram o termo “reversível” presente na definição de mucosite peri-implantar, uma vez que esta poderia indicar que as peri-implantites teriam um carácter irreversível e, por isso, não seria possível o seu tratamento. (6)

Em 2011, durante o 7º EWOP, foi definido que, na altura da reabilitação protética, se deveria iniciar um protocolo para realização frequente de análise clínica e radiográfica dos implantes em função, de forma a fazer um diagnóstico precoce. Este é essencial, uma vez que, a mucosite pode rapidamente progredir para peri-implantite se não for tratada.(7)

Um ano mais tarde, em 2012, no 8º EWOP, *Sanz & Chapple* definem PI considerando a presença de HS e/ou Sup e alterações do nível ósseo visível radiograficamente. Para além disso, referem que os valores da alteração do nível ósseo iriam depender da existência, ou não, de radiografia inicial. Assim, quando a radiografia inicial não for realizada, considera-se uma perda óssea $\geq 2\text{mm}$ em relação ao local em que era espectável a existência de osso. Quando for realizada, considera-se o diagnóstico de PI na presença de uma perda óssea de 1-1,5mm. Contudo, só se recorre a radiografia, se os parâmetros clínicos indicarem presença de patologia peri-implantar. (8)

Em 2016, *Ramanauskaite et al.* caracterizaram a PI como uma contínua perda de osso marginal, visível radiograficamente, além do que seria expectável ($>2\text{mm}$) associada a sinais de inflamação (Sup, HS e PS $> 6\text{mm}$). (9)

Em 2017, *Christiaens et al.* comparam os métodos de diagnóstico radiográfico e sondagem. Utilizaram como referência a profundidade do defeito peri-implantar per-operatório, comparando aqueles dois a este. Concluíram que a sondagem peri-implantar subestima o verdadeiro nível ósseo interproximal em 1mm e que a radiografia subestima, em média, 2,3mm. Estes autores demonstraram que a sondagem é o método mais fidedigno para determinar o nível de perda óssea e, por isso, nenhum diagnóstico deverá ser feito apenas com base em radiografias. No entanto, estas não deixam de ser importantes para comparar o nível ósseo ao longo do tempo. Desta forma, estes autores definem peri-implantite como presença de PS $\geq 6\text{mm}$, hemorragia à sondagem e perda óssea radiográfica comparada com rx inicial realizado após colocação da prótese. (10)

Mais recentemente, *Renvert et al.* (2018) definiram que na presença de sinais inflamatórios, tais como HS, supuração, PS aumentada e alterações do nível ósseo radiográfico $\geq 2\text{mm}$, durante ou após o primeiro ano após colocação do implante, comparando com as medições realizadas aquando da colocação da supraestrutura, já deverá ser considerado como patológico. Na ausência destas medições iniciais, deverá fazer-se diagnóstico de peri-implantite quando a PS $\geq 6\text{mm}$ e perda do nível ósseo radiográfico $\geq 3\text{mm}$.(11)

Assim, conclui-se que, ainda hoje, não existe uma definição com valores específicos de profundidade de sondagem e perda óssea que permitam fazer um diagnóstico de peri-implantite. Contudo, todos os autores são consensuais relativamente ao facto de que a presença de HS e/ou Sup, associadas a uma PS resultante da perda óssea, visível radiograficamente, são compatíveis com o diagnóstico da peri-implantite.

1.2. Prevalência

Os implantes apresentam uma alta taxa de sobrevivência. No entanto, não estão isentos de complicações, sendo a complicação biológica mais comum e mais destrutiva a patologia peri-implantar.(12)

Várias revisões têm estudado a prevalência desta patologia. Contudo, devido à dificuldade de se estabelecer parâmetros de diagnóstico consensuais, os valores variam drasticamente.(13)

Em 2013, *Atieh et al*, publicaram uma revisão sistemática com meta-análise cujo objetivo foi determinar a prevalência de PI e os possíveis fatores de risco associados. Tendo como referência o paciente, a prevalência atingiu 18,8%. Analisaram, também, a prevalência utilizando o implante como referência e verificaram que esta rondaria os 9,6% ao fim de 5 anos em função. Para além disso, avaliaram também a prevalência em grupos de maior risco. Estes incluíam os participantes com história de doença periodontal e fumadores, referindo que estes teriam uma maior prevalência, de 36,3% tendo como base o paciente, em comparação com os grupos que frequentavam o programa de suporte periodontal regular. (14)

Em 2014, *Aguirre-Zorzano et al*, no seu estudo transversal com um *follow-up* de 63 ± 41 meses, considerando como diagnóstico de PI, a presença de supuração, PS e HS aumentadas e perda de 1,5mm de osso de suporte visível radiograficamente (existindo uma radiografia inicial), referiu uma prevalência de PI de 15,1% tendo como base o paciente e de 9,8% tendo como base o implante. (15)

Em 2015, *Derks e Tomasi*, realizaram uma revisão sistemática com meta-análise que estimou uma prevalência de PI a variar entre 1%-47%, com o valor médio de 22%, tendo por base o paciente, embora sem ter em conta a definição utilizada em cada estudo nem o tempo de *follow-up*. (16)

As diferentes definições da patologia peri-implantar, bem como a população estudada e o tempo em função dos implantes são os fatores responsáveis por essas diferenças.

1.3. Abordagem Terapêutica

1.3.1. Tratamento Não Cirúrgico

A base da terapia não cirúrgica é promover o controlo da infeção através do desbridamento da superfície do implante, com o objetivo de eliminar o biofilme aderido e reduzir a carga bacteriana, de maneira a conseguir parar a progressão da doença. (17, 18) Para este efeito, vários métodos mecânicos e químicos têm sido descritos. No entanto, ainda não existe evidência científica de qual a melhor abordagem e qual ou quais o/s método/s mais eficaz/es. (19)

Independentemente do método usado, a abordagem não cirúrgica da peri-implantite não permite um acesso total ao defeito ósseo, para além disso, a presença de espiras também dificulta o desbridamento mecânico. Como tal, os resultados da descontaminação não são eficazes, promovendo apenas melhorias limitadas nos parâmetros clínicos avaliados (HS e Sup), de forma a ser possível avançar para uma fase cirúrgica.(18, 20, 21)

1.3.2. Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico tem como objetivo:

- Permitir o acesso ao defeito peri-implantar de forma a promover um desbridamento/descontaminação mais eficaz (cirurgia de acesso)
- Promover uma descontaminação peri-implantar seguida de uma cirurgia óssea de forma a diminuir a profundidade de sondagem (cirurgia ressetiva)
- Promover uma descontaminação peri-implantar seguida de técnicas regenerativas (cirurgia regenerativa) (18)

As 2 últimas abordagens permitem corrigir as condições anatómicas para melhorar o controlo de placa bacteriana e eliminar o ambiente propício ao desenvolvimento de bactérias anaeróbias,(22) de modo a evitar o risco de reinfeção peri-implantar. (23) Isto é conseguido com a terapia ressectiva, regenerativa ou com a combinação das duas. Esta última hipótese, inclui a realização de implantoplastia na componente supraóssea do defeito. (18) No entanto, nenhum protocolo clínico padrão foi consensualmente aceite para atingir o objetivo

da resolução da patologia peri-implantar. (24) Schwarz, em 2015, referiu que tanto uma abordagem como outra (regenerativa e ressetiva) são promissoras, contudo ainda são necessários mais estudos para avaliar a eficácia de cada uma delas.(25)

1.3.2.1. Cirurgia regenerativa

Com a terapia regenerativa espera-se obter regeneração/preenchimento do defeito ósseo peri-implantar para limites o mais próximo dos fisiológicos. Tal pode ser alcançado através de enxertos ósseos (autógenos ou materiais substituintes ósseos), membranas, biomoduladores ou através da sua combinação.(17, 26, 27)

Os vários estudos clínicos, série de casos e relatório de casos clínicos atualmente disponíveis e que visam a resolução cirúrgica da perda óssea resultante da patologia peri-implantar utilizam múltiplos materiais para o efeito. A sua utilização tem por base a sua aplicação na periodontologia, nomeadamente na resolução de defeitos intra-ósseos ou furcas. (28)

1.3.2.1.1 Enxertos ósseos

Estes materiais funcionam como matrizes para a fixação e proliferação de osteoblastos, suportando a formação óssea.

Existe uma variedade de materiais de enxerto ósseo, incluindo os enxertos autógenos (autoenxertos e aloenxertos) e os materiais substituintes ósseos (xenoenxertos e materiais aloplásticos). (29)

Autoenxertos

São o “*gold-standard*” para procedimentos de enxerto ósseo, sendo capazes de fornecer uma rica fonte de células ósseas e medulares devido ao seu potencial osteogénico, osteoindutor e osteocondutor. (30)

Khoury and Buchmann em 2001, avaliaram os parâmetros clínicos após 3 anos do tratamento cirúrgico das PI com osso autógeno e verificaram uma melhoria da PS e do preenchimento ósseo radiográfico ($5,1 \pm 2,7\text{mm}$ e $3,2 \pm 2,4\text{mm}$, respetivamente).(31) Estes resultados não foram corroborados por *Aghazadeh et al.* em 2012, que avaliou os parâmetros clínicos um ano após o procedimento cirúrgico.(32)

Ainda assim, apesar de não haver risco de rejeição e de ter resultados favoráveis, o facto de o dador e o recetor serem a mesma pessoa, implica a existência de dois locais cirúrgicos, aumentando o potencial de morbilidade cirúrgica. (33) Esta razão motivou a procura de outras alternativas.

Aloenxertos

Os aloenxertos provêm de um indivíduo da mesma espécie e têm potencial osteoindutor e osteocondutor. As vantagens da sua utilização devem-se ao facto de estar disponível em grandes quantidades e o dador e o recetor não serem a mesma pessoa, todavia, tem desvantagens, como a possibilidade de rejeição e o risco de transmissão de doenças. (29, 33)

Recentemente, surgiu o estudo de *Nart et al* de 2017 que avalia os parâmetros clínicos do tratamento regenerativo da PI usando um aloenxerto, tendo verificado que um ano após o tratamento, houve uma melhoria estatisticamente significativa de PS, HS e Supuração. (34) No entanto, a utilização dos aloenxertos na correção de defeitos peri-implantares descritos é escassa, requerendo mais estudos para comprovar estes resultados.

Materiais Aloplásticos

Os substitutos de enxertos ósseos sintéticos possuem algumas das qualidades mecânicas desejadas do osso, ou seja, propriedades osteocondutoras. Têm como principal função, o preenchimento do defeito. (29)

Dentro dos materiais sintéticos, são referidos os materiais à base de fosfato de cálcio, dos quais se destaca a hidroxiapatite, os vidros bioativos e os polímeros, tais como, o

polimetilmetacrilato (PMMA), o hidroxietilmetacrilato (HEMA) e o hidróxido de cálcio (CaOH₂). (35)

O seu uso na correção de defeitos peri-implantares em humanos ainda é escasso. Num estudo *Roos-Jansaker et al.* (2007) os autores obtiveram uma redução de PS, um ganho do nível clínico de inserção (NCI) e preenchimento radiográfico do defeito, utilizando um aloenxerto à base de fosfato de cálcio, com o *follow-up* de um ano. (36) Mais tarde, em 2009, *Schwarz et al.* obtiveram resultados clínicos (PS, NCI, HS) e radiográficos (preenchimento ósseo) bastante modestos com a utilização de uma hidroxiapatite sintética. (37) São, por isso, necessários mais estudos para comprovar efeitos benéficos no uso destes tipos de materiais para correção de defeitos peri-implantares.

Xenoenxertos

Têm vindo a ser amplamente pesquisados e bem documentado. (38) Resultam de uma espécie diferente do recetor e possuem um potencial osteocondutor, funcionando como uma matriz natural altamente porosa. São capazes de proporcionar um estímulo biológico que induz a proliferação de células mesenquimatosas e outras células que participam na formação óssea. (33) Outra vantagem é o facto de permitir manter as dimensões físicas do aumento ósseo durante todo o processo de remodelação. (29) Vários estudos têm vindo a referir as vantagens do seu uso na correção dos defeitos peri-implantares.

Schwarz et al (2010) utilizou xenoenxerto em defeitos peri-implantares tendo obtido uma redução de HS significativa após 6-12 meses de cicatrização, bem como diminuição da PS e ganho do NCI. (39)

Da mesma forma *Aghazadeh et al* em 2012, obtiveram resultados significativamente positivos em termos de PS, HS e Sup utilizando um xenoenxerto de origem bovina(32) Mais tarde *Rocuzzo et al* (2016), também com um ano de *follow-up*, obtiveram resultados clínicos positivos em termos de PS e HS. Apesar de promissores, esta abordagem ainda não apresenta resultados previsíveis. Desta forma, independentemente dos resultados positivos apresentados nestes estudos, ainda são necessários mais anos de observação para perceber se serão suficientes para garantir a manutenção dos implantes a longo prazo. (40)

1.3.2.1.2 Concentrados plaquetares autólogos (Biomoduladores)

Os concentrados plaquetares são uma maneira segura e económica de acelerar a cicatrização natural de feridas pós cirurgia ou lesão.(41)

Consistem numa fração autóloga do sangue periférico, obtido após a centrifugação, o que lhes confere a vantagem de não haver risco de transmissão de doenças, como HIV, hepatite ou reação imunológica. (42, 43)

As plaquetas são essenciais no processo de cicatrização/regeneração pelos componentes que fazem parte do seu conteúdo. Os seus grânulos “alfa” atuam como reservatório de proteínas ativas, de fatores de crescimento e de citocinas. Estes fatores de crescimento possuem propriedades quimiotáticas, mitogénicas, metabólicas e de diferenciação (43) que promovem e modulam a regeneração tecidual através da proliferação celular. Para além disso, também secretam fibrina, fibronectina e vitronectina que agem como moléculas de adesão, tornando a migração celular mais eficiente. (44, 45) Os principais fatores de crescimento responsáveis pela resposta regenerativa são o fator de crescimento transformador β (TGF β -1 - *Transforming growth factor b-1*), o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF - *Platelet derived growth factors*), o fator de crescimento insulina-like (IGF - *Insulin-like growth factor*) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF – *Vascular endotelial growth factor*).(46) Estes participam no processo de cicatrização, promovendo a angiogénese e acelerando a cicatrização tecidual. Para além disso, promovem a diferenciação e desenvolvimento dos osteoblastos pelas células osteoprogenitoras, participando na síntese de colagénio e produção de novo osso.(26, 44, 47)

Outra das vantagens do uso dos CP são as suas propriedades anti-inflamatórias, resultando numa diminuição da dor pós-operatória, bem como a sua participação como regulador imunológico através da libertação de proteínas plaquetares microbicidas (PMP) e quimiocinas, que atuam contra microrganismos invasores, ajudando a prevenir infeções. (27)

De acordo com o tempo e velocidade da centrifugação, do conteúdo dos concentrados e da rede de fibrina, podem ser obtidos diferentes concentrados de plaquetas.

A primeira geração de CP foi o plasma rico em plaquetas (PRP – *platelet-rich plasma*) e o plasma rico em fatores de crescimento (PRGF – *Plasma rich growth factor*). Mais tarde, surgiu o de 2ª geração, a fibrina rica em plaquetas (PRF- *platelet-rich fibrin*). (42, 48)

Concentrados plaquetares de 1º geração

Foram desenvolvidos pela primeira vez no início dos anos 70, mas o seu uso apenas começou a ser relatado depois da década de 80. (41, 49)

O Plasma rico em plaquetas (PRP) consiste numa preparação de plasma que contém uma concentração aumentada de plaquetas relativamente ao sangue total.(41) Estas são capazes de libertar o seu conteúdo durante 7 dias, sendo o pico ao primeiro dia. (48)

Caracterizam-se pela sua preparação, que requer duas fases de centrifugação e, também, a adição de anticoagulantes durante a sua colheita. Para a sua ativação, aquando da colocação no local cirúrgico, requer a adição de trombina bovina ou cloreto de cálcio. A trombina bovina confere-lhe algumas desvantagens, uma vez que pode ser responsável por desencadear reações imunogénicas, bem como o facto de ser um potencial transmissor de algumas doenças. Para além disso, leva a uma rápida polimerização da rede de fibrina, promovendo uma organização tetra-molecular, que origina uma rede rígida e, por isso, desfavorável à libertação de citocinas e à migração celular. (42, 50)

No mesmo período, Anitua *et al.*(1999) formularam o plasma rico em fatores de crescimento (*PRGF*). A sua preparação requer, também, a adição de anticoagulantes no momento da colheita sanguínea. A principal diferença com o PRP é a ausência de leucócitos e o pequeno volume sanguíneo necessário para a colheita.(48, 51)

Concentrados plaquetares de 2º geração

Para combater as desvantagens da primeira geração, surgiu a 2ª geração de concentrados plaquetares, chamados PRF. (47) Foi desenvolvida pela primeira vez por Choukroun *et al.* em 2001 para ser utilizado em cirurgia oral e maxilofacial, sendo também denominado por Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (*L-PRF – Leucocyte and platelet-rich fibrin*). (52)

O L-PRF é um biomaterial 100% autólogo, rico em fibrina, leucócitos (metade dos leucócitos presentes num coágulo de sangue), plaquetas (maioria das plaquetas contidas num coágulo), monócitos e células estaminais.(41, 50, 53, 54) A matriz de fibrina caracteriza-se por suportar todas as células que participam no processo de regeneração/cicatrização. Dessas fazem parte as plaquetas que, como já foi referido anteriormente, libertam os fatores de crescimento que vão participar na formação de novos tecidos. Os leucócitos são responsáveis pela libertação das citocinas que irão participar na resposta inflamatória através da estimulação dos monócitos, fibroblastos e células endoteliais.(55) Os monócitos são essenciais para os processos regenerativos, uma vez que na área lesada são capazes de se transformar em macrófagos, tendo estes um papel fundamental na osteogénese e angiogénese. Da mesma maneira, as células estaminais são capazes de se diferenciar em qualquer tipo celular, incluindo os osteoblastos de forma a promover a formação de novo osso. (56)

Para se obter o L-PRF, as amostras sanguíneas recolhidas são colocadas num processo de centrifugação da qual resultarão três camadas. Na camada superior encontra-se o plasma pobre em plaquetas, a camada inferior é constituída pelos glóbulos vermelhos e a camada intermédia é constituída pelo coágulo de fibrina rica em plaquetas, denominada de “*buffy coat*”, onde estão armazenados a maioria das plaquetas e glóbulos brancos. (26, 42) Isto foi confirmado por Dohan *et al.* (2006) que, ao avaliar a quantidade de citocinas nos três componentes resultantes da centrifugação, verificou uma maior concentração no coágulo de fibrina resultante.(55, 57)

Para além do seu conteúdo celular, outra das vantagens do L-PRF é o facto de não necessitar de adicionar anticoagulantes, eliminando os fatores exógenos como trombina bovina e cloreto de cálcio para ativar a sua ação.(27, 47) Assim sendo, o processo de coagulação tem início quando o sangue entra em contacto com o tubo. Podemos assim concluir que o sucesso desta técnica depende da velocidade de colheita e transferência de sangue para a centrifugadora. (42, 44) Se este processo demorar muito tempo, irá ocorrer uma polimerização difusa da fibrina, levando à formação de um coágulo de sangue pequeno com consistência irregular. A polimerização do fibrinogénio em fibrina, também se inicia logo após o contacto do sangue com o tubo, pela ação da trombina fisiológica. Isto permite que a polimerização ocorra de forma lenta, originando uma organização tri-molecular da rede de fibrina, que terá como características, a flexibilidade, elasticidade e resistência, que facilitam a libertação de citocinas e a migração celular. (47, 50) Adicionalmente, é capaz de se

manter em boas condições durante 7-14 dias conseguindo libertar o seu conteúdo de forma lenta e prolongada.(53, 54)

Muitas variações do L-PRF têm vindo a ser descritas. Essas diferenças devem-se aos protocolos distintos, relativamente ao tempo e velocidade de centrifugação. De cada protocolo resultam diferentes concentrações celulares e diferentes consistências e, como tal, também apresentarão diferentes mecanismos biológico. De forma a distingui-los, diferentes designações foram dadas a cada produto resultante.

A fibrina rica em plaquetas puras (P-PRF – *Pure platelet rich fibrin*), que se caracteriza por ter duas fases de centrifugação tendo como resultado uma reduzida quantidade de leucócitos. A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF– *leucocyte platelet rich fibrin*) que resulta de doze minutos de centrifugação a 2700 rpm (rotações por minuto). (57, 58). Em 2014, Ghanaati formula a fibrina rica em plaquetas avançada (A-PRF – *Advanced platelet rich fibrin*) resultando de uma centrifugação a 1500rpm durante catorze minutos. Desta resultam coágulos pequenos e estreitos e com uma baixa densidade de fibrina. Para além disso, as membranas de A-PRF dissolvem-se completamente entre o primeiro e terceiro dia deixando de libertar as moléculas participantes na resposta regenerativa.(53, 59) Mais recentemente, em 2015, Mourão *et al.* (2015) formula a fibrina rica em plaquetas injetável (I-PRF – *Injectable platelet rich fibrin*) que resulta de uma centrifugação de dois minutos a 3300 rpm, uma vez que é apenas necessária a separação dos componentes sanguíneos. A camada líquida resultante que se situa no topo do tubo é aspirada e é usada para aglutinar as partículas dos materiais de enxerto conferindo-lhes uma forma consistente. (58, 60)

Desta forma, conclui-se que o L-PRF é facilmente distinguida dos outros concentrados de plaquetas devido à arquitetura da matriz de fibrina e ao seu conteúdo celular diferente dos outros produtos, o que faz dele um produto com alto potencial biológico.(28)

1.3.2.2. L-PRF e Peri-implantites

O *L-PRF* é utilizado atualmente devido à sua facilidade de preparação, facilidade de aplicação, custo mínimo e falta de modificação bioquímica. O seu uso em defeitos peri-implantares ainda está no início, contudo, devido ao seu elevado potencial e ao facto de ser um produto autólogo, tornou-se promissor.(47, 58)

A racionalidade para a utilização de L-PRF relaciona-se não só com o seu *input* biológico como também com a possibilidade de ser utilizado em bloco em defeitos anatomicamente mais exigentes. As membranas de L-PRF podem ser usadas para preencher um defeito ósseo peri-implantar, quer de forma autónoma quer seja misturado/associado com um enxerto ósseo. (24, 53)

Segundo Hamzacebi *et al.* (2015), na presença de defeitos pequenos, poderá ser possível obter regeneração unicamente com recurso às membranas de L-PRF. No entanto, na presença de defeitos com componente anatómica desfavorável, como por exemplo, os defeitos com presença de deiscências ou componente supra-óssea, deverão ser associadas com enxertos ósseos, de forma a promover uma regeneração óssea guiada. Esta baseia-se em dois princípios, a capacidade do material de enxerto ósseo funcionar como mantenedor de espaço e a capacidade das membranas de L-PRF funcionarem como uma matriz que permite o recrutamento de células bem como uma neovascularização, essenciais para o processo regenerativo. (24, 61)

1.3.2.3. Objetivos

O objetivo do presente trabalho é verificar a aplicabilidade e efetividade da aplicação de L-PRF, isolado ou associado a um xenoenxerto, no tratamento de defeitos peri-implantares resultantes de peri-implantite, através de uma revisão da literatura.

Em simultâneo iremos apresentar uma série de casos clínicos onde se pretende demonstrar a aplicação daquele material.

2. PARTE I - Revisão Sistemática

2.1. Materiais e Métodos

Questão Picot

Para a realização desta revisão sistemática foi definida uma questão Picot.

População: Pacientes reabilitados com implantes com diagnóstico de peri-implantite

Intervenção: Tratamento cirúrgico regenerativo da peri-implantite com L-PRF ou L-PRF e xenoenxerto

Comparação: Tratamento cirúrgico com xenoenxerto

Outcome: Redução da profundidade de sondagem (PS), ganho de nível clínico de inserção (NCI), hemorragia à sondagem (HS) e supuração (Sup), e preenchimento ósseo radiográfico

Time: *Follow-up* mínimo de 6 meses

“Em pacientes reabilitados com implantes, com diagnóstico de peri-implantites, qual a efetividade do tratamento cirúrgico regenerativo com L-PRF, sozinho ou combinado com xenoenxerto comparado com tratamento cirúrgico com xenoenxerto, com *follow-up* mínimo de 6 meses?”

Pesquisa

Tipo de estudos

Esta revisão incluiu todos os estudos em humanos, publicados até 31 de janeiro de 2018, que relataram tratamento cirúrgico regenerativo da peri-implantite, com L-PRF ou xenoenxertos, isolados ou combinados.

Fontes de informação

Pesquisa eletrônica

A estratégia de pesquisa incorporou a análise de bases de dados eletrônicas. A pesquisa foi realizada na MEDLINE (Pubmed), Biblioteca da Cochrane e na *Excerpta Medica Database* (Embase). Todas as bases de dados foram exploradas por meio de pesquisas avançadas.

As equações de pesquisa usadas para este efeito foram:

PubMed/Cochrane: (“Platelet rich plasma [MeSH Terms] OR platelet rich fibrin OR plasma rich growth factors OR platelet concentrates OR Leucocyte Platelet Rich Fibrin) OR (heterografts[MeSH Terms] OR xenografts*)) AND (Peri-implantitis* OR Peri-implant*).

Embase: ('leucocyte platelet rich fibrin':ab,ti OR 'platelet rich fibrin':ab,ti OR 'platelet rich plasma':ab,ti OR 'platelet rich growth factors':ab,ti OR 'platelet concentrates':ab,ti) OR ('xenograft':ab,ti OR 'xenografts':ab,ti OR 'heterograft':ab,ti OR 'heterografts':ab,ti) AND 'periimplantitis':ab,ti OR 'peri-implatitis':ab,ti OR 'peri implantitis':ab,ti OR 'peri-implant':ab,ti OR 'peri-implants':ab,ti (HUMANS)

Pesquisa Manual

Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa manual no Journal of Clinical Periodontology e Journal of Periodontology, entre 1994 e Janeiro de 2018.

Para além disso, foram selecionadas as referências de cada estudo relevante de forma a descobrir publicações adicionais.

Estratégia de pesquisa sequencial

Durante a primeira triagem dos artigos, os títulos e resumos foram avaliados de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- Tratamento apenas regenerativo da peri-implantite com L-PRF e / ou xenoenxerto
- Estudos clínicos
- *Follow-up* mínimo de 6 meses
- Relato de Profundidade de sondagem (PS) e / ou Nível Clínico de inserção (NCI) e / ou Hemorragia à sondagem (HS) e / ou Recessão gengival (RG) e/ou Supuração (Sup) ou Preenchimento ósseo radiográfico
- Sem restrições de idioma

Numa segunda fase, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão:

- Estudos com <10 pacientes

- Pacientes a fumar mais de 10 cig/dia
- Implantes cerâmicos
- Estudos com pacientes portadores de doenças imunológicas, diabetes mellitus descontrolado e osteoporose
- Definição pouco clara da metodologia de estudo

Seleção de artigos

A seleção dos artigos foi feita em duas fases por dois revisores independentes (OM e DSS). Na primeira fase avaliaram-se o título e resumo dos artigos e na segunda o texto integral. Em ambas as fases, discordâncias quanto à inclusão dos artigos foram resolvidas através da discussão entre os revisores.

Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada de acordo com a ferramenta CASP Checklists (<https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>), utilizando os CASP Randomised Controlled Trial Checklist para o estudo RCT e o CASP Case Control Study Checklist para os CCT's, Estudos prospetivos e Séries de caso.

Colheita e análise dos dados

Foi criada uma tabela para a colheita de dados, baseada:

- No tipo de estudo
- Na definição de peri-implantite
- Nas características dos implantes
- No paciente
- No tipo de intervenção
- Nos desfechos clínicos e radiográficos

2.2. Resultados

Seleção de estudo

A seleção dos estudos foi feita de acordo com o diagrama PRISMA.

Numa primeira fase, através da pesquisa eletrónica nas bases de dados, foram identificados um total de 88 artigos e, através da pesquisa manual 25 artigos, fazendo um total de 113 artigos. Após a remoção dos duplicados, 82 artigos foram para a fase de triagem através da leitura do título e do resumo.

Levando em consideração os critérios de inclusão, foram excluídos 57 artigos, passando para a avaliação por meio da leitura integral 25 artigos.

Após a leitura dos artigos aprovados após triagem, 16 artigos foram excluídos (Anexo I), e 9 artigos foram selecionados para inclusão neste estudo.

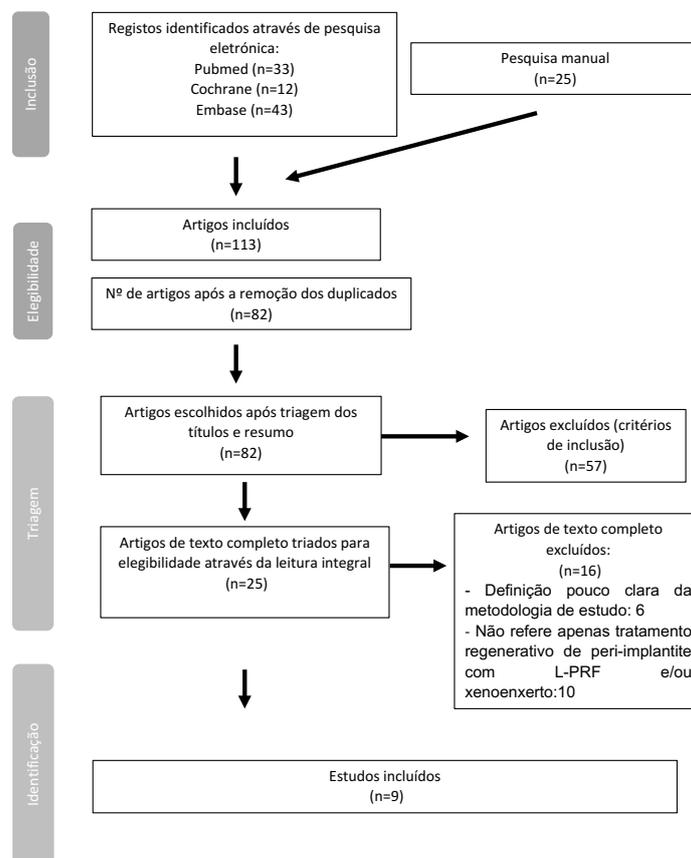


Figura 1. Diagrama da estratégia de pesquisa de acordo com a metodologia PRISMA

Avaliação da qualidade de estudos selecionados

	Aghazadeh et al. 2012
1. O ensaio abordou uma questão explícita?	Sim
Está claro a população estudada?	Sim
Está claro a intervenção realizada?	Sim
Está claro o resultado considerado?	Sim
2. A seleção dos pacientes foi feita de forma randomizada?	Sim
A sequência de randomização foi ocultada quer ao investigador quer aos pacientes?	Não refere
3. Todos os pacientes que iniciaram o estudo foram seguidos durante o follow-up?	Sim
4. Os pacientes, profissionais de saúde e pessoal do estudo estavam "cegos" para o tratamento?	Não refere
5. Os grupos foram semelhantes no início do tratamento (considerando os fatores que podem influenciar o resultado)?	Sim
6. Além da intervenção experimental, os grupos foram tratados de forma igual?	Sim
6. Efeito do tratamento	
Os resultados foram analisados	Sim
O Resultado primário foi especificado?	Sim
7. A estimativa do efeito do tratamento foi precisa?	Sim
8. Os resultados podem ser aplicados clinicamente à população local?	Sim
9. Todos os resultados clínicos importantes foram considerados?	Sim
10. Os benefícios valem os danos e custos?	Não refere

	Rocuzzo et al. 2017	Guler et al. 2016	Rocuzzo et al. 2016	Rocuzzo et al. 2011	Schwarz et al. 2010	Schwarz et al. 2009	Schwarz et al. 2008	Schwarz et al. 2006
1. Questão claramente focada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Está claro a população estudada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. Usaram um método apropriado para responder à pergunta?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Este tipo de estudo serve para responder a esta questão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Abordou a questão do estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3. Os casos foram recrutados de maneira aceitável?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os casos foram definidos de forma precisa?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A população foi bem definida (geograficamente/temporalmente)?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Havia um sistema confiável para selecionar todos os casos?	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere
Houve um número suficiente de casos selecionados?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
4. Os controlos foram selecionados de maneira aceitável?	Sim	Sim	-	Sim	-	Sim	Sim	Sim
A população foi bem definida (geograficamente/temporalmente)?	Sim	Sim	-	Sim	-	Sim	Sim	Sim
Foram selecionados aleatoriamente?	Não refere	Não refere	-	Não refere	-	Não refere	Não refere	Não refere
Havia um número suficiente de controlos?	Não	Não	-	Não	-	Não	Não	Não
5. A exposição foi medida com precisão para minimizar o viés?	Não	Não	Não	Sim	Não refere	Sim	Sim	Sim
As medidas refletem verdadeiramente o que devem medir (foram validadas)?	Sim	Sim	Não refere	Não refere	Sim	Sim	Sim	Sim
Os métodos de medição foram semelhantes nos casos e controlos?	Sim	Sim	-	Sim	-	Sim	Sim	Sim
O estudo incorporou cegamento sempre que possível?	Não refere	Não refere	Não refere	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6. Além da intervenção experimental, os grupos foram tratados de forma igual?	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
7. Os autores levaram em consideração os potenciais fatores de confusão do ensaio e / ou na análise?	Não refere	Sim	Sim	Não refere	Sim	Sim	Sim	Sim
8. Os resultados do tratamento foram significativos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Foi a análise adequada ao estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
São os resultados confusos?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
9. Estimativa do efeito do tratamento precisa?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Foram consideradas todas as variáveis importantes?	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
10. Os resultados são credíveis?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Podem dever-se a viés ou confusão?	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere
O Design e métodos deste estudos são pouco criteriosos tomando os resultados pouco confiáveis?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
11. Os resultados podem ser aplicados à população local?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
É possível quantificar os riscos/benefícios?	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere	Não refere
12. Os resultados deste estudo encaixam com outros estudos disponíveis?	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não

Tabela III. Resumo narrativo da Qualidade da metodologia

Aghazadeh <i>et al.</i> (2012): Principais limitações: Avaliações clínicas feitas por um único examinador. (32)
Roccuzzo <i>et al.</i> (2017): Principais limitações: Protocolo pós-operatório adaptado a cada caso, tendo sido realizado tratamento adicional em alguns pacientes. Rx realizados sem calibração prévia. Um único examinador. (62)
Guler <i>et al.</i> (2016): Principais limitações: Apenas são verificadas diferenças estatisticament significativas relativamente ao preenchimento ósseo radiográfico ($p < 0,05$). Medições feitas por apenas um examinador. Ausência de estudos clínicos que complementem os resultados. Amostra pequena. (21)
Roccuzzo <i>et al.</i> (2016): Principais limitações: Reduzida amostra em cada grupo. Pacientes não estariam "cegos" ao tratamento. Programa de manutenção adaptado a cada caso. (40)
Roccuzzo <i>et al.</i> (2011): Principais limitações: Apenas um examinador. Reduzida amostra. Pacientes não estariam "cegos" ao tratamento. (22)
Schwarz <i>et al.</i> (2010): Principais limitações: Pacientes não estariam "cegos" ao tratamento. Reduzida amostra. (39)
Schwarz <i>et al.</i> (2006, 2008, 2009): Principais limitações: Não faz análise estatística. Pequena amostra. (13, 23, 37)

Características dos estudos

9 estudos foram selecionados para a realização desta revisão sistemática incluindo 259 pacientes no total. 1 RCT (32), 2 CCT's (21, 40), 3 estudos prospetivos (22, 39, 62) e 3 séries de casos (13, 23, 37). Apenas 2 estudos apresentam um *follow-up* de 6 meses (13, 21), 4 estudos apresentam um *follow-up* de 12 meses (22, 32, 39, 40), 1 estudo com 24 meses (23), 1 de 48 meses (37) e 1 de 84 meses (62).

Schwarz *et al.* (13, 23, 37) avaliaram os resultados do tratamento regenerativo utilizando dois materiais substituintes ósseos distintos (Ostim® e Bio-Oss®) aos 6, 24 e 48 meses, contudo não foi realizada análise estatística.

Schwarz *et al.* (39) avaliaram os resultados obtidos após tratamento regenerativo de três tipos de defeitos peri-implantares (Classe Ib (deiscência vestibular + semi-circunferencial), Ic (deiscência vestibular + circunferencial) e Ie (defeito circunferencial), utilizando um xenoenxerto e membrana ou cirurgia de acesso, verificando que após 6 e 12 meses, a percentagem de índice de placa e HS, apesar de ter apresentado melhores resultados nos defeitos classe Ie em relação aos defeitos classe Ic ($p < 0.001$), essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0.001$). Em relação aos valores de PS e NCI, os defeitos classe Ie também apresentaram melhores valores em comparação com os defeitos classe Ib ($p < 0.001$) e classe Ic ($p < 0.001$).

Aghazadeh *et al.* (32) ao avaliarem os resultados obtidos após preenchimento do defeito peri-implantar com osso autógeno e noutro grupo com xenoenxerto, verificaram que as diferenças no ganho ósseo radiográfico foram significativas, tendo tido melhores resultados no grupo do xenoenxerto. Para além disso, a diferença da redução de PS também foi estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p < 0.01$), assim como a

redução da supuração ($p < 0.01$), também para o grupo do xenoenxerto. Por outro lado, as diferenças relativamente à % de HS e índice de placa não foram estatisticamente significativas entre os dois grupos.

Guler *et al.* (21) avaliaram o efeito de grânulos porosos de titânio e membrana de L-PRF ou xenoenxerto e membranas de colagénio e de L-PRF, no preenchimento do defeito peri-implantar, verificando que após um *follow-up* de 6 meses apenas foram visíveis diferenças estatisticamente significativas na % de HS ($p = 0,020$) e no preenchimento ósseo radiográfico ($p = 0,006$) entre os dois grupos, tendo sido os melhores resultados para o grupo dos grânulos de titânio.

Roccuzzo *et al.* (40) avaliaram o efeito do tratamento com xenoenxerto nos cinco tipos de defeitos peri-implantares (Classe Ia (deiscência vestibular), Classe Ib (deiscência vestibular + semi-circunferencial), Ic (deiscência vestibular + circunferencial), Classe Id (deiscência vestibular e lingual + circunferencial) e classe Ie (defeito circunferencial)), verificou que entre os grupos, os parâmetros clínicos avaliados não diferiram significativamente.

Roccuzzo *et al.* (22, 62) ao avaliarem os resultados da terapia regenerativa com xenoenxerto, em duas superfícies de implantes diferentes (TPS, SLA), verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente à redução da PS, HS, índice de placa e ganho ósseo radiográfico quer nos dois grupos quer entre os dois grupos ao fim de doze meses. No final dos 84 meses, o resultado mantém-se, tendo sido mais favoráveis para o grupo SLA.

Importa referir que não foram encontrados estudos que avaliassem o uso de L-PRF isolado ou combinado com xenoenxerto para o tratamento da PI. Apenas o estudo de Guler *et al.* (21) referiu o uso de membranas de PRF associadas a outro tipo de membranas.

Tabela IV. Características dos estudos selecionados

Autores (ano)	Tipo de Estudo	Definição de PI	Grupos	Nº total implantes paciente	Nº implantes com PI /grupo	Localização implantes com PI (max/mandib)	Implante		Pacientes		Período final em (CTL/DCTL)
							Marca	Superfície	n (masc/fem)	idade / (min-max)/ (médias/DP)	
Rocuzzo et al. (2017) (62)	Estudo prospectivo	PS>6mm Sem mobilidade	Xenoenxerto com colagéneo	26	26	14/12	Straumann	TPS: 14 SLA: 12	NR/NR/60 ± 7,9anos	4/22	CTL
Guler, et al. (2016) (21)	CCT	PS > 5mm HS/Supuração Sem mobilidade	Partículas porosas de titânio + membrana PRF Xenoenxerto + membrana de colagéneo + membrana PRF	19	19		ZIM, Zimmer®; -/ ADI, Adin®; 2/ MIS, MIS®; 2/ ITI, ITI®; 1/ ANK, Ankylos®; 2/ XIV, Xive®; 3/ UNK (Não identificável); 9		NR/NR/45,19 ± 12,7/5	3/16	CTL
Rocuzzo et al. (2016) (40)	CCT	PS>6mm Sem mobilidade	Xenoenxerto com colagéneo	75	54 (#)		Straumann		51,7 ± 5,03 59,0 ± 3,8 57,1 ± 3,6 62,8 ± 6,8 57,8 ± 6,8	Fumadores: 1 Fumadores: 4 Fumadores: 2 Fumadores: 2	CTL
Aghazadeh A. et al. (2012) (32)	RCT	Perda óssea ≥ 2mm (com presença de rx inicial) PS ≥ 5mm HS/Supuração	Oso autógeno	34	34	31,8%/68,2%	Implanted:1/ Nobel biocare:17/ Straumann: 2/ Ti-Unitte:2		70,1 ± 6,2	Fumador: 40,9%	CTL
Rocuzzo M. et al. (2011) (22)	Estudo prospectivo	PS ≥ 6mm HS/Supuração Sem mobilidade	Xenoenxerto	14	14	6/8	Implanted:2/ Nobel biocare:17/ Straumann: 2/ Ti-Unitte:1/ Desconhecido:1	TPS	59,9 ± 7,0	Fumador: 69,6%	CTL
Schwarz, F., et al. (2010) (39)	Estudo prospectivo	PS>6mm Perda óssea radiográfica >3mm Sem mobilidade	Xenoenxerto	12	12	8/4	Straumann	SLA	60 ± 8,8	2/12	CTL
Schwarz et al. (2009) (37)	Serie de casos	PS>6mm Perda óssea radiográfica >3mm Sem mobilidade	Hidroxiapatite nanocristalina	27	27	11/16	BRA Bria hemark Systems: -/ CAM Camlog Screw Lines: 2/ ITI ITI (SLA) TPSs, Straumann: 4/ TSV Tapered Screw Vents 3 BRA Bria hemark Systems: -/ CAM Camlog Screw Lines: 2/ ITI ITI (SLA) TPSs, Straumann: 3/ TSV Tapered Screw Vents 3 BRA Bria hemark Systems: -/ CAM Camlog Screw Lines: 4/ ITI ITI (SLA) TPSs, Straumann: 3/ TSV Tapered Screw Vents 2		48,5 ± 14,6	0/27	CTL
Schwarz, et al. (2009) (23)	Serie de casos	PS>6mm Perda óssea radiográfica >3mm Sem mobilidade	Xenoenxerto	9	9	4/5	BRA Bria hemark Systems: 0/ CAM Camlog Screw Lines: 1/ ITI ITI (SLA) TPSs, Straumann: 1/ KSI KSI Bauer Schraubes: 1/ MTX Spline Twist (MTX)s; 4/ TSV Tapered Screw Vents: 1/ ZL-Duraplant (Ticer)s: 1		54,4 ± 12,5	0/22	CTL
Schwarz, et al. (2009) (23)	Serie de casos	PS>6mm Perda óssea radiográfica >3mm Sem mobilidade	Hidroxiapatite nanocristalina	11 (&)	11 (&)	6/5	BRA Bria hemark Systems: 1/ CAM Camlog Screw Lines: 1/ ITI ITI (SLA) TPSs, Straumann: 2/ KSI KSI Bauer Schraubes: 1/ MTX Spline Twist (MTX)s; 3/ TSV Tapered Screw Vents: 2/ ZL-Duraplant (Ticer)s: 1		54,4 ± 12,5	0/22	CTL
Schwarz F. et al. (2006) (13)	Serie de casos	PS>6mm Perda óssea radiográfica >3mm Sem mobilidade	Xenoenxerto	11	11	6/5	BRA Bria hemark Systems: 1/ CAM Camlog Screw Lines: 1/ ITI ITI (SLA) TPSs, Straumann: 2/ KSI KSI Bauer Schraubes: 1/ MTX Spline Twist (MTX)s; 4/ TSV Tapered Screw Vents: 1/ ZL-Duraplant (Ticer)s: 1		54,4 ± 12,5	0/22	CTL

Legenda:
 Fumador ≥10 cig/dia (ou igual)
 &: apenas avaliaram os parâmetros clínicos de 10 pacientes - 1 paciente fumador foi excluído por presença de supuração
 #>21 pacientes foram excluídos por apresentar defeitos supra-ósseos e/ou por apresentar mais do que um implante afetado
 CTL: Controlado/ DCTL: Não controlado
 NR: Não referido
 SLA: Superfície condicionada com jato de ar e ácido
 TPS: Superfície pulverizada com plasma de titânio

Tabela IV (continuação). Descrição do protocolo terapêutico e cirúrgico dos estudos incluídos

Follow-up (meses)	Defeito Osseo	Intervenção				MISO	Membrana (reabsorção reabs)	Submerso(Não Submerso)	Terapia Periosteal/implantar manutenção	COMPLICAÇÕES
		Forma	Antibióticoterapia pré-op./Cuidados pós-op.	Descontaminação	MSO					
84 meses Rocuzzo et al. (2017)	Defeitos em forma de cratera		Pós-op: Amox. + ácido clav. (1g/bid/6 dias) e analgésicos não esteróides Cessação da escovagem no local cirúrgico/ 3 semanas Colúrio chx 0,2% (1min/vid/3 dias)	Curetagem/ EDTA 24%, 2ml / Gel chx 1%, 2 ml/ solução salina estéril	Bio-Oss® Collagen	Não utilizadas	Não submerso	Tratamento periodontal realizado durante os 7 anos (sempre que necessário)	3 implantes (TFS) necessitaram de nova intervenção cirúrgica (facilitar controle de placa em sítios com reabsorção tecido queratinizado) e antibioterapia (durante os 7 anos) 3 implantes (TFS) + 2 (SIA) necessitaram de antibioterapia sistêmica ou tratamento local/durante os 7 anos de follow-up 2 (TFS) foram removidos por presença de bolsas profundas e supuração	
6 meses Guler, et al. (2016)	Classe Ib Classe Ic Classe Ie		Pós-op: Amox. + ácido clav. (bid/7dias) Colúrio chx 0,12% (15 dias) Flurbiprofeno (3dias)	Curetagem (titânio)/ TiBrush/ solução salina estéril	Grânulos de Titânio Gen-Os	Membrana de PRF Membrana de colágeno e membrana de PRF.	Não submerso		No grupo XGF, ocorreu exposição da membrana de colágeno em 2 pacientes fundadores. Como não ocorreu infecção, observou-se um encurtamento completo dos tecidos moles dentro de 10-14 dias.	
12 meses Rocuzzo et al. (2016)	Defeitos em forma de cratera Classe Ia: 9 Classe Ib: 22 Classe Ic: 14 Classe Id:13		Pós-op: Amox. + ácido clav. (1g/bid/6 dias) e analgésicos não esteróides Cessação da escovagem no local cirúrgico/ 3 semanas Colúrio chx 0,2% (1min/vid/3 dias)	Curetagem (titânio)/ Escova de titânio (300rpm) com irrigação/ EDTA 24%, 2ml / Gel chx 1%, 2 ml / Solução salina estéril	Bio-Oss® Collagen		Não submerso	Programa de manutenção individualizado.	21 pacientes foram excluídos por apresentar defeitos supra-ossos e/ou por apresentar mais do que um implante alejado. Foram perdidos 6 implantes: 1 implante (Ib); 2 implantes (Id); 3 implantes (Ie)	
12 meses Aghazadeh A, et al. (2012)	Componente infra-osso e supra-osso		Pós-op: A-filomicina® (250mg/bid/ 1º dia, 250mg/2x/dia) Ibuprofeno (400mg/3dias) Colúrio chx 0,1% / 6 semanas	Curetagem (titânio)/ Peróxido de hidrogênio 3%, 1ml/ml/ Solução salina estéril.	Ossos autógeno Bio-Oss®	Membranas reabsorvíveis (OsseoGuard®)	Não submerso	6 semanas após cirurgia todos os pacientes tiveram terapia de suporte e foram colocados num programa de manutenção com visitas regulares de 3 em 3 meses		
12 meses Rocuzzo M, et al. (2011)	Defeitos em forma de cratera Classe Ib: 9 Classe Ic: 9 Classe Ib: 9 Classe Ic: 9 Classe Ie: 9		Pós-op: Amox. + ácido clav. (bid/6 dias) e analgésicos não esteróides Colúrio chx 0,2% (1min/vid/3 dias)	Curetagem (plástico)/ EDTA 24%, 2ml / gel chx 1%, 2 ml/ Solução salina estéril fisiológica	Bio-Oss®	Não utilizadas	Não submerso	Programa de manutenção individualizado.	Não foram referidas complicações durante e após cirurgia. Foi referido mínimo desconforto pós-op. 2 dos 4 implantes do grupo controle apresentaram supuração e bolsas profundas tendo sido removidos.	
6 meses Schwarz F, et al. (2010)	Classe Ib: 9 Classe Ic: 9 Classe Ib: 9 Classe Ic: 9 Classe Ie: 9		Pós-op: Colúrio chx 0,2% (bid/2semanas)	Curetagem (carbono) / solução salina estéril	Bio-Oss® esponjosa	Membranas de origem porcina bioabsorvíveis (Ceastlich Bio-Oss®)	Não submerso	Pacientes observados 2 vezes por mês durante os 1º 2 meses, e depois 1x/mês até aos 6 meses.		
48 meses Schwarz et al. (2006)	Componente supra-alveolar, circunferencial e componente infra-ossa		Pós-op: Colúrio chx 0,2% (bid/2semanas)	Curetagem (plástico) / solução salina estéril	Ostim® Bio-Oss®	Membranas reabsorvíveis (OsseoGuard®)	Não submerso	Após os 6 meses, os pacientes foram observados de 6 em 6 meses		
24 meses Schwarz, et al. (2006)	Componente supra-alveolar, circunferencial e componente infra-ossa		Pós-op: Colúrio chx 0,2% (bid/2semanas)	Curetagem (plástico) / solução salina estéril	Ostim® Bio-Oss®	Membranas reabsorvíveis (OsseoGuard®)	Não submerso	Após os 6 meses, os pacientes foram observados de 6 em 6 meses	Aos 12 meses 2 implantes foram excluídos devido a formação de pus	
6 meses Schwarz F, et al. (2006)	Componente supra-alveolar, circunferencial e componente infra-ossa		Pós-op: Colúrio chx 0,2% (bid/2semanas)	Curetagem (plástico) / solução salina estéril	Ostim® Bio-Oss®	Membranas reabsorvíveis (OsseoGuard®)	Não submerso	Pacientes observados 2 vezes por mês durante os 1º 2 meses, e depois 1x/mês até aos 6 meses. Limpeza supra gengival foi realizada às 4, 12 e 24 semanas.	NHA comprometeu a adesão inicial do retalho, ao contrário do grupo BDx	

Legenda:

- Classe Ia (deiscência vestibular)
- Classe Ib - (deiscência vestibular + semicircunferencial)
- Classe Ic (deiscência vestibular + circunferencial)
- Classe Id (deiscência vestibular e lingual + circunferencial)
- Classe Ie (deiscência circunferencial)
- Amox.: Amoxicilina/ Ácido clav.; Ácido clavilânico/ chx: clohexidina bid-2x/dia; IId - 3x/dia

Tabela IV (continuação). Parâmetros clínicos avaliados em cada estudo incluído

	Profundidade Sondagem			Hemorragia Sondagem			Nível Clínico de Inserção			Recessão Gingival			Supuração			Índice de placa			Gengiva Aderente (baseline - mm)		Radiografia		
	Inicial (mm)	Final (mm)	redução PS (mm)	Inicial (%)	Final (%)	% variação HS	Inicial (mm)	Final (mm)	variação NCI (mm)	Inicial (mm)	Final (mm)	variação RG	inicial (%)	final (%)	variação	Inicial (%)	Final (%)	variação	Inicial (mm)	Final (mm)	Inicial (mm)	Final (mm)	variação Rx (mm / %)
Rocuzzo et al. (2017)	7,2 ± 1,5	3,4 ± 0,6	NR	90,0 ± 12,9	30,0 ± 19,7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	70	10	NR	67,5 ± 23,7	15,0 ± 17,5	NR	NR	NR	3,7 ± 1,6	1,7 ± 0,9	NR
Glier, et al. (2016)	5,28 ± 1,06*	3,34 ± 0,8*	NR	50,17 ± 25,19	24,32 ± 11,22	NR	5,29 ± 1,06	3,59 ± 0,88	NR	0,01 ± 0,003	0,42 ± 0,58	NR	NR	NR	NR	0,73 ± 0,72	0,64 ± 0,62	NR	1,87 ± 1,80	NR	NR	NR	1,74 ± 0,65*
	4,72 ± 1,02*	3,18 ± 0,54*	NR	63,51 ± 24,38	33,00 ± 15,51	NR	4,77 ± 1,05	3,30 ± 0,58	NR	0,208 ± 0,452	0,51 ± 0,48	NR	NR	NR	NR	0,98 ± 0,82	0,61 ± 0,66	NR	1,03 ± 1,38	NR	NR	NR	1,05 ± 0,54*
	7,17 ± 1,61	4,24 ± 1,36	2,92 ± 1,73	71,5 ± 34,4	18,3 ± 28,6	53,2 ± 39,4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	15,5 ± 25,8	11,3 ± 21,0	4,2 ± 26,4	3,21 ± 1,43	NR	NR	NR	NR
	5,83 ± 0,49	3,56 ± 0,51	2,28 ± 0,75	58,3 ± 30,6	8,33 ± 12,5	50,0 ± 35,4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	33,3	0	100	8,3 ± 17,7	11,1 ± 18,2	(-) 2,8 ± 8,3	NR	NR	NR	NR	NR
Rocuzzo et al. (2016)	6,85 ± 1,52	4,26 ± 1,56	2,60 ± 1,50	77,3 ± 28,8	18,2 ± 32,0	59,1 ± 35,8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	27,3	4,6	83	14,8 ± 28,5	12,6 ± 22,8	2,3 ± 26,6	NR	NR	NR	NR	NR
	7,75 ± 1,44	4,30 ± 1,34	3,45 ± 1,74	75,0 ± 36,7	16,1 ± 28,8	58,9 ± 41,1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	42,9	0	100	8,9 ± 21,0	7,1 ± 18,2	1,8 ± 30,2	NR	NR	NR	NR	NR
	7,42 ± 1,54	4,26 ± 1,40	3,17 ± 1,34	76,9 ± 37,4	23,1 ± 33,0	53,8 ± 44,3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	53,9	15,4	71	23,1 ± 25,9	11,6 ± 19,4	11,6 ± 30,0	NR	NR	NR	NR	NR
	7,73 ± 1,98	4,63 ± 1,42	3,10 ± 2,69	61,5 ± 40,3	23,1 ± 27,9	38,5 ± 42,8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	53,9	30,8	57	21,2 ± 30,6	13,6 ± 26,3	7,7 ± 27,7	NR	NR	NR	NR	NR
Aghazadeh A, et al. (2012)	6,0 ± 1,3	3,8 ± 0,2	2,0 ± 0,2	87,5 ± 20,1	48,4 ± 5,4	44,8 ± 6,3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12,5 ± 21,5	2,0 ± 1,6	11,9 ± 5,2	21,4 ± 25,4	18,7 ± 3,6	10,9 ± 5,1	45,5	5,6 ± 2,2	5,8 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,3
	6,2 ± 1,4	3,3 ± 0,2	3,1 ± 0,2	79,4 ± 28,9	26,4 ± 4,7	50,4 ± 5,3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	25,0 ± 32,9	1,2 ± 1,4	25,2 ± 4,3	13,0 ± 23,7	4,1 ± 3,1	5,9 ± 4,1	52,2	5,9 ± 2,7	4,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
Rocuzzo M, et al. (2011)	7,2 ± 1,5	5,1 ± 2,0	2,1 ± 1,2	91,1 ± 12,4	57,1 ± 38,5	33,9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	71,4	28,6	60	64,3 ± 25,4	30,4 ± 24,4	33,9	NR	NR	3,9 ± 1,6	2,2 ± 1,3	1,6 ± 0,7
	6,8 ± 1,2	3,4 ± 1,0	3,4 ± 1,7	75,0 ± 30,2	14,6 ± 16,7	60,4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	33,3	0	100	45,8 ± 25,7	16,7 ± 16,3	29,1	NR	NR	3,0 ± 0,9	1,1 ± 0,8	1,9 ± 1,3
	6,7 ± 0,7	5,3 ± 0,5	1,4 ± 0,5	81,5 ± 17,6	46,3 ± 13,9	35,2 ± 15,5	7,1 ± 0,9	6,2 ± 0,6	0,9 ± 0,8	0,4 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,5 ± 0,5	NR	NR	NR	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,5	0,1 ± 0,3	NR	NR	NR	NR	NR
	7,1 ± 0,6	5,8 ± 0,7	1,3 ± 0,7	83,3 ± 14,4	53,7 ± 7,3	29,6 ± 11,1	7,5 ± 0,9	6,6 ± 0,9	0,9 ± 0,7	0,4 ± 0,5	0,8 ± 0,4	0,4 ± 0,5	NR	NR	NR	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,2 ± 0,4	NR	NR	NR	NR	NR
Schwarz, F, et al. (2010)	7,0 ± 0,5	4,1 ± 0,3	2,9 ± 0,3	85,2 ± 13,0	27,8 ± 11,8	57,4 ± 18,8	7,5 ± 0,8	5,0 ± 0,5	2,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,4 ± 0,5	NR	NR	NR	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,6	(-) 0,1 ± 0,3	NR	NR	NR	NR	NR
	6,7 ± 0,7	5,1 ± 0,6	1,6 ± 0,9	81,5 ± 17,6	42,6 ± 14,7	38,9 ± 16,6	7,1 ± 0,9	5,9 ± 0,8	1,2 ± 1,1	0,4 ± 0,5	0,8 ± 0,4	0,4 ± 0,7	NR	NR	NR	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,1 ± 0,4	NR	NR	NR	NR	NR
	7,1 ± 0,6	5,5 ± 0,5	1,6 ± 0,7	83,3 ± 14,4	57,4 ± 8,7	25,9 ± 14,7	7,5 ± 0,9	6,4 ± 0,9	1,1 ± 0,9	0,4 ± 0,5	0,9 ± 0,6	0,5 ± 0,5	NR	NR	NR	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,5	0,1 ± 0,3	NR	NR	NR	NR	NR
	7,0 ± 0,5	4,9 ± 0,5	2,7 ± 0,7	85,2 ± 13,0	24,1 ± 8,8	61,1 ± 16,7	7,5 ± 0,8	5,1 ± 0,6	2,4 ± 1,0	0,5 ± 0,5	0,8 ± 0,4	0,3 ± 0,6	NR	NR	NR	0,9 ± 0,4	0,7 ± 0,6	(-) 0,2 ± 0,3	NR	NR	NR	NR	NR
Schwarz et al. (2009)	6,9 ± 0,6	5,8 ± 0,7	1,1 ± 0,3	80	48	32	7,3 ± 0,8	6,7 ± 1,0	0,6 ± 0,5	0,4 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,4 ± 0,5	NR	NR	NR	0,6 ± 0,5	1,1 ± 0,3	0,5 ± 0,5	NR	NR	NR	NR	NR
	7,1 ± 0,7	4,6 ± 0,9	2,5 ± 0,9	79	28	51	7,5 ± 0,9	5,5 ± 0,9	2,0 ± 1,0	0,4 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,5 ± 0,4	NR	NR	NR	0,8 ± 0,4	1,0 ± 0,6	0,2 ± 0,6	NR	NR	NR	NR	NR
Schwarz, et al. (2008)	6,9 ± 0,6	5,4 ± 0,7	1,5 ± 0,6	80	44	36	7,3 ± 0,8	6,3 ± 0,9	1,0 ± 0,4	0,4 ± 0,2	0,9 ± 0,7	0,5 ± 0,5	NR	NR	NR	0,6 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,7 ± 0,5	NR	NR	NR	NR	NR
	7,1 ± 0,8	4,7 ± 0,7	2,4 ± 0,8	78	34	44	7,5 ± 1,0	5,5 ± 1,0	2,0 ± 0,8	0,4 ± 0,3	0,8 ± 0,7	0,4 ± 0,4	NR	NR	NR	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,9	0,4 ± 0,5	NR	NR	NR	NR	NR
Schwarz F, et al. (2006)	7,0 ± 0,6	4,9 ± 0,6	2,1 ± 0,5	82	30	52	7,5 ± 0,8	5,7 ± 1,0	1,8 ± 0,6	0,5 ± 0,5	0,8 ± 0,5	0,3 ± 0,2	NR	NR	NR	0,7 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,1 ± 0,5	NR	NR	NR	NR	NR
	7,1 ± 0,8	4,5 ± 0,7	2,6 ± 0,4	78	28	50	7,5 ± 1,0	5,2 ± 0,8	2,3 ± 0,6	0,4 ± 0,3	0,7 ± 0,6	0,3 ± 0,2	NR	NR	NR	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,1 ± 0,3	NR	NR	NR	NR	NR

Legenda: * (média dos 4 pontos, P, V, M, D)

3. PARTE II – “Casos clínicos”

3.1. Materiais e Métodos

De forma a exemplificar um protocolo de utilização de L-PRF no tratamento da peri-implantite, isolado ou associados aos xenoenxertos, é apresentada uma série de casos clínicos.

A seleção dos pacientes foi feita de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes saudáveis ou patologia leve (ASA I e II)
- Defeitos peri-implantares com PS \geq 5mm
- Perda óssea radiográfica \geq 3mm, desde o local espectável da margem óssea.
- Hemorragia à sondagem (HS) \leq 20% (FMBS - *Full mouth bleeding score*)
- Índice de placa bacteriana (IPP) \leq 20% (FMPS - *Full mouth plaque score*)
- Fumadores \leq 10cig/dia

Como critérios de exclusão:

- Pacientes com doença sistémica contra-indicada para esta cirurgia
- Defeitos peri-implantares $<$ 5mm
- HS e IPP $>$ 20%
- Fumadores $>$ 10cig/dia

Todos pacientes foram referenciados para a consulta de periodontologia do Departamento de Medicina Dentária da FMUC. Apenas cinco cumpriam os critérios de inclusão.

Tabela V. Identificação da localização do implante de cada caso clínico

CASO	LOCALIZAÇÃO IMPLANTE
Caso A	14
Caso B	36
Caso C	14
Caso D	21
Caso E	14

Antes de avançar para a fase cirúrgica, foi realizado um tratamento não cirúrgico pré-operatório. Em todos os pacientes periodontais, esta patologia foi controlada. Realizou-se o

desbridamento mecânico com cureta de titânio e irrigação com gel de clorhexidina (Chx) misturada com minociclina, nas bolsas peri-implantares. Este procedimento foi realizado durante as duas semanas (três vezes por semana) pré-cirurgia. Antes de iniciar a fase cirúrgica, foi realizado um rx padronizado periapical.

A primeira fase da cirurgia consiste:

- 1) Colheita sanguínea – Foi realizada a colheita de sangue para 8 tubos de 9mL (Fig. 1)
- 2) Centrifugação – De acordo com as guidelines emanadas do 1st European Meeting on Enhanced Natural HEaling in Dentistry (LEuven, Belgium, 2016), utilizando uma centrifuga IntraSpin (Intralock, Boca Raton, FL, USA). (Fig. 2)
- 3) Preparação das membranas – Após a centrifugação, o coágulo obtido foi separado da componente vermelha (glóbulos vermelhos) e colocado numa placa metálica esterilizada com uma tampa a comprimir durante 5 minutos, de forma a serem obtidas as membranas de L-PRF com cerca de 1mm de espessura.

Preparação das membranas de L-PRF (Fig.1-4)



1.Colheita sanguínea



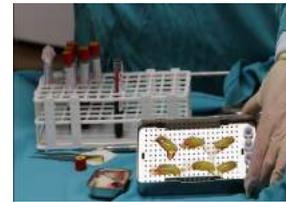
2.Centrifugação.



3.Recolha dos coágulos de L-PRF



4.Colocação dos coágulos, sem a componente vermelha, numa placa metálica esterilizada



Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo médico dentista, especialista em periodontologia, sob anestesia local. Foram realizadas incisões intra-sulculares por vestibular e palatino do implante de forma a fazer o levantamento de retalho de espessura total. Após acesso ao defeito, todo o tecido de granulação foi removido e foi

realizado um desbridamento com curetas de titânio. Para complementar a descontaminação da superfície do implante, foi feito o jateamento com jato de glicina durante 10s em cada face do implante (Mesial, Vestibular, Distal e Palatino). De seguida, todo o defeito exposto foi lavado com soro fisiológico.

Foi preparada uma mistura de Creos xenogain™ (Nobel Biocare®, Zurique, Suíça) com o exsudato e fragmentos das membranas de L-PRF. Foram usadas duas membranas para cada meio grama de xenoenxerto. Cerca de 5 minutos após o início da mistura, esta adquiriu uma consistência firme e “gelatinosa”.

Preparação do bloco de L-PRF com xenoenxerto (Fig. 5-7)



5. Xenoenxerto misturado com fragmentos da membrana



6. Hidratação do xenoenxerto com o exsudato



7. Mistura até obter um bloco único e consistente

Depois de todo o processo de descontaminação estar concluído, foi feito o preenchimento do defeito com o bloco resultante da mistura e foram colocadas 1-2 membranas de L-PRF por vestibular e 1-2 por palatino/lingual bem como 2 membranas a recobrir o defeito preenchido. Foram realizadas suturas dupla ança com fio monofilamento sintético 5-0 (Polipropileno).

Como cuidados pós-operatórios, os pacientes foram instruídos a fazer gelo imediato, evitar escovar a zona cirúrgica ou fazer bochechos, não fazer muitos esforços durante 48h, comer comidas moles e evitar mastigar na área cirúrgica. Em caso de dor, tomar Ibuprofeno 600mg. Em todos os casos foi prescrito amoxicilina 1g (12/12h; 7dias) e metronidazol 250mg (8/8h; 7 dias).

Os controlos foram realizados todas as semanas até fazer 1 mês pós-operatório, tendo sido removidas as suturas às 2 semanas. Após o primeiro mês, os pacientes foram controlados aos 3 e 6 meses, onde foram realizadas consultas de manutenção recorrendo a um polimento supragengival.

3.2. Resultados

Caso clínico A

14 0m 8 8 7 8 6 6 PS 0 0 0 0 0 0 RG 0 0 1 0 0 1 HS 0 2 0 0 0 0 GA 0 0 0 0 0 0 SUP 0 0 0 0 0 0

1. Avaliação dos parâmetros clínicos *baseline*



2. Vista vestibular pré-operatória (#14)



3. Vista oclusal pré-operatória



4. Vista palatina pré-operatória



5. Vista oclusal pré-operatória



6. Rx periapical padronizado



7. RVG periapical



8. Incisão intrasulcular por vestibular



9. Desbridamento da superfície do implante



10. Defeito peri-implantar



11. Irrigação com soro fisiológico



12. Jateamento com glicina



13. Irrigação com exsudato



14. Colocação bloco obtido por vestibular



15. Preenchimento do defeito



16. Colocação das membranas de L-PRF



17. Vista da sutura por vestibular



18. Vista da sutura por palatino



19. Vista da sutura por oclusal



20. Vista vestibular 1 semana pós-operatório



21. Vista palatina 1 semana pós-operatório



22. Vista oclusal 1 semana pós-operatório



23. Vista vestibular 2 semanas pós-operatório



24. Vista palatina 2 semanas pós-operatório



25. Vista oclusal 2 semanas pós-operatório



26. Vista vestibular 1 mês pós-operatório



27. Vista palatina 1 mês pós-operatório



28. Vista oclusal 1 mês pós-operatório



29. Vista vestibular 3 meses pós-operatório



30. Vista palatina 3 meses pós-operatório



31. Vista oclusal 3 meses pós-operatório



32. Vista vestibular 4 meses pós-operatório



33. Vista palatina 4 meses pós-operatório



34. Vista oclusal 4 meses pós-operatório



35.Rx 4 meses pós-operatório com tampa de cicatrização

Conclusão: Não foi relatada dor ou outro desconforto pós-operatório. Apesar do curto período de cicatrização, foi possível verificar uma boa cicatrização e estabilidade nos tecidos moles sem sinais inflamatórios. Radiograficamente observou-se um ganho ósseo.

Caso clínico B

36 0m 12 10 9 12 10 13 PS 0 0 0 0 0 0 0 0 RG 1 1 1 1 1 1 HS 0 2 0 0 0 0 GA 0 0 0 0 0 0 SUP

1.Avaliação dos parâmetros clínicos *baseline*



2.Vista lingual pré-operatório (#36)



3.Vista vestibular pré-operatório



4.Vista oclusal pré-operatório



5.Medição de PD pré-operatório



6.RVG



7.Defeito infra-ósseo com deiscência vestibular



8.Preenchimento do defeito com bloco preparado



9.Colocação de membranas de L-PRF por oclusal



10.Sutura, vista por vestibular



11.Sutura, vista por lingual



12.Sutura, vista por oclusal



13.Vista vestibular 1 semana pós-operatório



14.Vista lingual 1 semana pós-operatório



15.Vista oclusal 1 semana pós-operatório



16.Vista vestibular 2 semanas pós-operatório



17.Vista lingual 2 semanas pós-operatório



18.Vista oclusal 2 semanas pós-operatório



19.Vista vestibular 1 mês pós-operatório



20.Vista lingual 1 mês pós-operatório



21.Vista oclusal 1 mês pós-operatório



22.Vista vestibular 3 meses pós-operatório



23.Vista lingual 3 meses pós-operatório



24.Vista oclusal 3 meses pós-operatório



25.Vista vestibular 4 meses pós-operatório



26.Vista lingual 4 meses pós-operatório



27.Vista oclusal 4 meses pós-operatório



28. RVG 4 meses pós-op

Conclusão: Não foram referidas dores ou qualquer tipo de desconforto no pós-operatório. Após 1 semana foi visível uma boa cicatrização dos tecidos moles. No RVG, com 4 meses de *follow-up*, é visível um preenchimento do defeito.



19.Vista vestibular 1 semana pós-operatório



20.Vista palatina 1 semana pós-operatório



21.Vista oclusal 1 semana pós-operatório



22.Vista vestibular 2 semanas pós-operatório



23.Vista palatina 2 semanas pós-operatório



24.Vista oclusal 2 semanas pós-operatório



25.Vista vestibular 1 mês pós-operatório



26.Vista palatina 1 mês pós-operatório



27.Vista oclusal 1 mês pós-operatório



28.Vista vestibular 1 mês e meio pós-operatório



29.Vista palatina 1 mês e meio pós-operatório



30.Vista oclusal 1 mês e meio pós-operatório



31.Vista vestibular 2 meses pós-operatório



32.Vista palatina 2 meses pós-operatório



33.Vista oclusal 2 meses pós-operatório

Conclusão: Não foi relatada dor ou outro desconforto pós-operatório. Foi visível uma boa cicatrização dos tecidos moles, contudo, pelo curto *follow-up*, ainda não foi possível obter uma avaliação clínica e radiográfica.

Caso clínico D

		PS					RG					HS					GA					SUP									
21	0m	9	8	7	8	6	7	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1. Avaliação dos parâmetros clínicos *baseline*



2. RVG pré-operatório



3. Vista vestibular



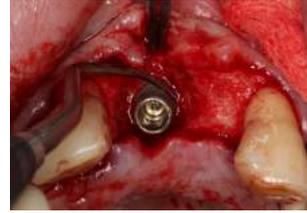
4. Vista palatina



5. Incisão intra-sulcular



6. Levantamento de retalho de espessura total



7. Desbridamento com cureta de titânio



8. Jateamento com Jato de Glicina



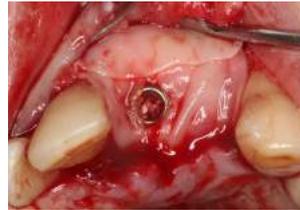
9. Preenchimento do defeito com xenoenxerto



10. Preenchimento do defeito com xenoenxerto



11. Colocação de membranas de L-PRF



12. Adaptação de membranas de L-PRF por oclusal



13. Vista vestibular com sutura



14. Vista palatina com sutura



15. Vista oclusal com sutura



16.Vista vestibular 1 semana pós-operatório



17.Vista palatina 1 semana pós-operatório



18.Vista palatina 1 semana e meia pós-operatório



19.Vista oclusal 1 semana e meia pós-operatório



20.Vista oclusal 1 semana e meia pós-operatório sem coroa



21.Vista palatina 1 mês pós-operatório (ligeira desiscência tecidos moles)



22.Vista oclusal 1 mês pós-operatório

Conclusão: O curto *follow-up*, ainda não permite obter uma avaliação clínica e radiográfica. A cicatrização ocorreu de forma relativamente normal, sendo apenas de notar uma leve desiscência por palatino no primeiro mês pós-operatório. Não foi relatada dor ou outro tipo de desconforto.

Caso clínico E

		PS					RG					HS					GA					SUP									
		MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP
14	0m	9	8	8	8	8	9	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1. Avaliação dos parâmetros clínicos *baseline*



2. RVG pré-operatório (#14)



3. Vista vestibular



4. Vista oclusal



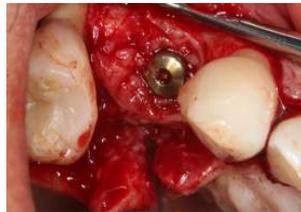
5. Configuração anatômica do defeito



6. Desbridamento com cureta de titânio



7. Jateamento com jato de Glicina



8. Preenchimento do defeito com membranas de L-PRF



9. Colocação de membrana de L-PRF por oclusal



10. Vista oclusal com sutura



11. Vista vestibular com sutura



12. Vista vestibular 8 dias pós-operatório



13. Vista oclusal 8 dias pós-operatório



14. Vista vestibular 1 mês pós-operatório



15. Vista oclusal 1 mês pós-operatório



16. Vista vestibular 3 meses pós-operatório



17. Vista oclusal 3 meses pós-operatório



18. Rx 3 meses pós-operatório



19. Vista vestibular 6 meses pós-operatório



20. Vista oclusal 6 meses pós-operatório



21. Rx 6 meses pós-operatório

		PS						RG						HS						GA						SUP					
		MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP
14	6m	4	3	6	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

22. Avaliação dos parâmetros clínicos 6 meses pós-op



23. Vista vestibular 9 meses pós-operatório



24. Vista oclusal 9 meses pós-operatório



25.Vista vestibular 12 meses pós-operatório



26.Vista oclusal 12meses pós-operatório



27.RVG 12 meses pós-operatório

		PS						RG						HS						GA						SUP					
		MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP	MV	V	DV	MP	P	DP
14	12m	3	3	4	3	3	4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

28. Avaliação dos parâmetros clínicos 12 meses pós-op

Conclusão: Não foi relatada qualquer tipo de dor ou desconforto. Os tecidos moles apresentaram uma boa cicatrização inicial, sem sinais inflamatórios. Verificou-se uma melhoria da PS, assim como um preenchimento ósseo apenas com o uso de L-PRF.

4. DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão foi avaliar o resultado da terapia regenerativa dos defeitos peri-implantares com L-PRF, isolado ou associado a um xenoenxerto, uma vez que a sua utilização ainda não está documentada na literatura.

Para complementar esta revisão, foram realizados 5 casos clínicos de tratamento regenerativo de peri-implantite utilizando L-PRF, de forma isolada ou associado a um xenoenxerto.

Quer nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, quer nos casos clínicos, pretendeu-se fazer uma avaliação em termos de parâmetros clínicos: profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI), hemorragia à sondagem (HS), recessão gengival (RG) e preenchimento ósseo radiográfico.

Devido ao reduzido tempo de *follow-up* as variáveis clínicas não puderam ser analisadas na maioria dos casos clínicos realizados, sendo que apenas 1 dos casos apresenta um *follow-up* de 12 meses. Contudo, sabendo de antemão que se trata de uma avaliação ainda prematura, nalguns casos foi avaliado o preenchimento radiográfico aos 4 meses pós-operatório.

Apesar da existência de algumas revisões sistemáticas sobre o tratamento regenerativo da peri-implantite, ainda não existe um consenso sobre a sua eficácia. (9, 17, 20, 63-65)

São vários os fatores que influenciam os resultados deste tipo de abordagem cirúrgica. A influência que a anatomia do defeito peri-implantar apresenta foi avaliada por Schwarz *et al.* (39) e Rocuzzo *et al.* (40). De acordo com Schwarz *et al.*, aos 6 e 12 meses de avaliação foi possível verificar que o tipo de defeito tem influência no tratamento regenerativo de defeitos peri-implantares. Os defeitos classe (CI) Ib (deiscência vestibular + semi-circunferencial), Ic (deiscência vestibular + circunferencial) e Ie (defeito circunferencial) apresentaram uma variação da redução da PS entre $1,3 \pm 0,7\text{mm}$ (CI Ic) e $2,9 \pm 0,3\text{mm}$ (CI Ie) (6 meses) e entre $1,6 \pm 0,7\text{mm}$ (CI Ic) e $2,7 \pm 0,7\text{mm}$ (CI Ie) (12 meses), tendo sido maior nos defeitos CI Ie em ambos os períodos de avaliação. Apesar de aos 6 meses os defeitos CI Ie apresentarem uma redução de PS estatisticamente significativa em relação aos outros

dois tipos de defeito, aos 12 meses esta diferença deixou de existir. O ganho de inserção clínica (NCI) também apresentou melhores resultados nestes defeitos, variando entre $0,9 \pm 0,7$ (CI Ic) e $2,5 \pm 0,5$ (CI Ie) (6 meses) e entre $1,1 \pm 0,9$ (CI Ic) e $2,4 \pm 1,0$ (CI Ie) (12 meses). Tal como na redução da PS, também aqui apenas aos 6 meses houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo CI Ie e restantes. Relativamente aos valores de redução de HS, estes variaram entre $29,6 \pm 11,1\%$ (CI Ic) e $57,4 \pm 18,8\%$ (CI Ie) (6 meses) e entre $25,9 \pm 14,7$ (CI Ic) e $61,1 \pm 16,7\%$ (CI Ie) (12 meses), sendo maior também para os defeitos CI Ie. (39)

Roccuzzo *et al.* (2016) avaliaram, aos 12 meses, defeitos peri-implantares, adicionando os defeitos Classe Ia (deiscência vestibular) e Classe Id (deiscência vestibular e lingual + circunferencial) e verificaram uma variação da redução da PS entre $2,28 \pm 0,75\text{mm}$ (CI Ia) e $3,45 \pm 1,74\text{mm}$ (CI Ic). A redução de HS variou entre $38,5 \pm 42,8\%$ (CI Ie) e $59,1 \pm 35,8\%$ (CI Ib). Relativamente à redução da supuração esta variou entre os 57% (CI Ie) e os 100% (CI Ia, Ic). Ambos os parâmetros apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o *baseline* e os 12 meses pós-operatório. (40)

Ambos os artigos supramencionados incluíram um número distinto de pacientes, tendo Schwarz *et al.* incluído 27 e Roccuzzo *et al.* 54. O facto de a amostra ser consideravelmente maior neste último, influencia os resultados obtidos tornando-os mais consistentes com a realidade clínica do que os estudos com menos pacientes.

Os resultados de Schwarz *et al.* (2010) podem estar relacionados com o número de paredes ósseas, uma vez que é um dos fatores chave para o processo regenerativo, já identificado no tratamento de defeitos periodontais intraósseos. (39) Quanto maior o número de paredes mais favorável será o ambiente biológico, maior será a contenção do biomaterial e melhores resultados serão obtidos. (54) De facto, Schwarz refere que o pior resultado obtido, em termos de PS e NCI, foi precisamente nas faces vestibulares dos defeitos CI Ic e Ib, onde a contenção era menor. Contudo estes resultados e a justificação não são adotados por Roccuzzo *et al.* (40). Estes autores referem que a anatomia dos defeitos CI Ie dificulta o acesso para um desbridamento eficaz, mesmo com uma abordagem cirúrgica, interferindo com os resultados clínicos obtidos. (40) De facto, outros autores referiram que a descontaminação da superfície do implante é um processo chave no tratamento cirúrgico da peri-implantite. (18, 25) Desta forma, não será errado pensar que, sendo esta mais difícil devido a motivos anatómicos, o resultado clínico do tratamento regenerativo não seja tão eficaz. Esta dificuldade poderia justificar a inexistência de diferenças estatisticamente

significativas nos resultados de PS e NCI obtidos por Schwarz et al. (2010) aos 12 meses, pois entre os 6 e 12 meses poderia haver um reaparecimento de uma microbiologia peri-implantar, fruto da descontaminação incompleta, que tivesse expressão clínica. (39)

A caracterização anatómica do defeito peri-implantar revela-se assim de enorme importância para compreender o resultado clínico do tratamento regenerativo, de modo a obtermos mais resultados, provenientes de estudos corretamente desenhados, que permitam esclarecer eficazmente esta questão. Apesar desta importância, vários autores publicaram resultados clínicos sem o referir. (31, 32, 36, 66)

Os casos clínicos, por nós realizados, são casos de defeitos peri-implantares severos, com pouca contenção, devido ao reduzido número de paredes ósseas. De facto, alguns dos nossos casos não apresentavam parede óssea vestibular (caso clínico A – 14; caso clínico B – 36; caso clínico C – 14; caso clínico D – 21, sem paredes ósseas vestibular e palatina/lingual) sendo assim de difícil contenção. Esta dificuldade anatómica pode ter sido ultrapassada pela utilização do bloco de L-PRF/xeno o qual garante uma aparente maior estabilidade do biomaterial. Esta possível maior estabilidade do biomaterial poderia, tendo sempre em consideração os aspetos éticos, ser avaliada com a realização de um CBCT aos 12 meses.

Outra questão que pode merecer futuros estudos é a avaliação microbiológica da descontaminação de implantes com peri-implantite, bem como a irrigação da superfície do implante com fibrinogénio após descontaminação. Torna-se fundamental avaliar a eficácia da descontaminação, com colheitas pré e pós descontaminação, permitindo-nos não só avaliar a redução da carga microbiana como também saber se o sucesso clínico do tratamento da peri-implantite está associado à necessidade de total descontaminação da superfície implantar. Relativamente à irrigação da superfície do implante com fibrinogénio, sabemos que este sofre uma transformação para uma rede de fibrina e, provavelmente, esta pode interagir com o bloco de L-PRF/xeno (também ele com fibrinogénio) criando uma ligação entre ambos e permitindo uma maior estabilidade do mesmo. No entanto, esta informação ainda não está corroborada em estudos pré-clínicos e clínicos.

Outro dos parâmetros que poderá influenciar os resultados da terapia regenerativa é o uso de membranas. Nos estudos de Schwarz *et al.* (2006, 2008, 2009) foi avaliado o uso membranas reabsorvíveis associadas a um xenoenxerto de origem bovina com um *follow-up* até 48 meses (6 – 48 meses). (13, 23, 37) Apesar de aos 6 meses o grupo com membrana, quando comparado ao grupo sem membrana, ter uma superior diminuição da PS ($2.6 \pm 0.4\text{mm}$ vs $2.1 \pm 0.5\text{ mm}$) e ganho de NCI ($2.3 \pm 0.6\text{ mm}$ vs $1.8 \pm 0.6\text{ mm}$), neste período de avaliação não havia diferença entre grupos. Ao longo dos 48 meses verificou-se que a redução da PS ($2.5 \pm 0.9\text{ mm}$ vs $1.1 \pm 0.3\text{ mm}$) e o aumento de NCI ($2.0 \pm 1.0\text{ mm}$ vs $0.6 \pm 0.5\text{ mm}$) se manteve superior para o grupo com membrana. Fazendo uma comparação intra-grupo, para ambos os parâmetros, verificamos que entre os 6 e os 48 meses houve uma diminuição quer da redução da PS quer do ganho de NCI. Esta variação pode dever-se quer ao aumento do Índice de Placa (67) quer de Hemorragia à Sondagem (HS), as quais se podem explicar porque durante os primeiros 6 meses as consultas de manutenção foram mais frequentes que nos meses subsequentes. Estudos clínicos sobre regeneração periodontal confirmam a necessidade de terapia de manutenção e *compliance* por parte do paciente para manter os resultados clínicos ao longo do tempo. (68)

Estes resultados de Schwarz *et al.* devem ser lidos com atenção pois o material substituinte ósseo (MSO) utilizado em ambos os grupos não foi o mesmo (hidroxiapatite sintética nanocristalina vs. xenoenxerto bovino). Apesar de Schwarz *et al.* apenas fazerem uma avaliação radiográfica qualitativa do preenchimento ósseo peri-implantar, o mesmo menciona ter havido uma melhoria no grupo do xenoenxerto com membrana. Nos nossos casos clínicos, apesar de se ter feito uma avaliação aos 4.5 e 5 meses (caso A e B), verificou-se uma nítida e considerável melhoria do preenchimento ósseo peri-implantar. Esta ganha mais realce, quando se tem em linha de conta a anatomia dos defeitos avaliados. Schwarz *et al.* (2006) avaliaram 8 defeitos circulares e 3 semi-circulares. Nos nossos casos clínicos, como mencionado atrás, os defeitos eram anatomicamente mais exigentes o que poderia condicionar o sucesso do tratamento, quer do ponto de vista clínico quer radiográfico. (13, 23, 37)

Outro grupo de investigação obteve resultados distintos utilizando o mesmo material substituinte ósseo em ambos os grupos, com e sem membrana. Roos-Jansaekr *et al.* verificou que, com 12 meses de *follow-up*, não havia diferenças clínicas nem radiográficas entre os grupos. (66) Mais recentemente Guler *et al.* (2016) avaliaram o uso de dois tipos de membranas em defeitos peri-implantares, as de PRF (utilizadas conjuntamente com grânulos porosos de titânio) e as de colagénio associadas a membranas de PRF (utilizadas

em conjunto com xeno-enxerto bovino). (21) Apesar de não serem visíveis diferenças clínicas significativas entre os dois grupos, verificou-se um maior ganho ósseo radiográfico no grupo em que foram utilizadas só membranas de PRF, muito provavelmente devido à superior radio-opacidade dos grânulos de titânio quando comparados com o xeno-enxerto, contudo este estudo não nos permitir concluir sobre o tipo de membrana mais eficaz para a obtenção de resultados, pois os MSO utilizados foram distintos. No entanto, os autores referem o risco de complicações que as membranas reabsorvíveis apresentam. Estas membranas ao tirarem espaço ao retalho, criam mais tensão no mesmo, aumentando o risco de exposição e possíveis complicações. (63) Pelo contrário, as membranas de L-PRF não apresentam essa complicação. Estas são preparadas através de um protocolo que permite a sua exposição. A fase de polimerização, que ocorre de forma natural nestas membranas, confere-lhes uma arquitetura mais elástica e resistente. (69) Desta forma, a sua exposição não impede que as membranas de L-PRF exerçam os seus objetivos, seja estimulando o ambiente local de forma a que ocorra a diferenciação e proliferação de células estaminais progenitoras, seja libertando o seu conteúdo de fatores de crescimento por um longo período de tempo, garantindo uma indução celular prolongada. (54) As vantagens da sua utilização passam, também, por serem biocompatíveis e sem riscos de rejeição e apresentarem menos custos económicos para o paciente. (59) Assim, estas membranas agregam a capacidade de isolar o defeito, ainda que por um menor período de tempo quando comparadas com outras membranas, com o potencial biológico indutor de uma série de fenómenos biológicos que facilitam e estimulam o processo regenerativo.

Para além do anteriormente referido, o uso de membranas de L-PRF para tratamento das peri-implantites também se deve ao facto de já estarem documentados resultados favoráveis no tratamento de defeitos periodontais infra-ósseos em vários estudos, (54) contudo poder-se-á conjecturar que os resultados não serão tão positivos no caso das peri-implantites, devido às diferentes superfícies com as quais as membranas de L-PRF contactam (dente/implante). No entanto, Castro *et al.* referem que o uso de membranas de L-PRF associadas a um material de enxerto ósseo permite obter bons resultados, quer num caso, quer no outro. (28)

Nos casos clínicos apresentados, as membranas de L-PRF parecem ser uma mais valia, mesmo ficando expostas. Principalmente no caso clínico E, cujo preenchimento é feito apenas com membranas de L-PRF adequadamente compactadas. Após um *follow-up* de 6 meses, já é visível um preenchimento ósseo do defeito pelo número de espiras que estavam expostas inicialmente e que agora já não estão. Também as medições de profundidade de

sondagem, aos 12 meses já são compatíveis com ausência de peri-implantite. Poderemos considerar um caso de sucesso com o uso apenas destas membranas. Para tal, pode ter contribuído a existência de paredes proximais altas e estreitas que configuram um defeito estreito em proximal.

A associação de L-PRF com um xenoenxerto, em determinado tipo de defeitos peri-implantares, já foi referido por outros autores. Hamzacebi *et al.* (24) referem que, aquando de defeitos mais largos e com componente supra-óssea, os resultados são mais favoráveis quando se associam as membranas de L-PRF com materiais substituintes ósseos, permitindo uma maior contenção no defeito. Desta forma, vários são os biomateriais possíveis de ser utilizados para este efeito. Schwarz *et al.* (13, 23, 37), Guler *et al.* (21), Aghazadeh *et al.* (32) avaliam o uso de diferentes biomateriais e os seus resultados clínicos.

Aghazadeh *et al.* (32) compararam o uso de osso autógeno com um xenoenxerto de origem bovina. Para o xenoenxerto obtiveram como resultados uma redução de PS de $3,1 \pm 0,2$ mm, de HS de $50,4 \pm 5,3\%$, de supuração $25,2 \pm 4,3\%$ e um ganho de preenchimento ósseo de $1,1 \pm 0,3$ mm. Estes valores foram superiores aos do osso autógeno. Relativamente aos resultados deste estudo importa referir que, durante a cirurgia todos os defeitos foram completamente preenchidos com material de enxerto. A justificação para os melhores resultados do xenoenxerto pode dever-se à maior tendência do osso autógeno a reabsorver de forma mais rápida, daí, após o *follow-up* de 12 meses se verificarem estes resultados. Os nossos casos clínicos, apesar do curto *follow-up*, demonstraram uma estabilidade e até ganho no preenchimento ósseo radiográfico ao longo do tempo (casos clínicos A, B e E) muito provavelmente devido à estabilidade da membrana mais xenoenxerto, bem como do *input* biológico que o L-PRF tem, principalmente nos primeiros dias após utilização. As mais recentes *guidelines* de resolução de peri-implantite referem que radiograficamente não deve haver uma distância ≥ 3 mm entre o local expectável para a localização da margem óssea e a sua real posição. (11) Esta situação verificou-se nos 3 casos clínicos avaliados radiograficamente (Caso clínico A, B e E).

A qualidade dos tecidos moles, ou seja, a presença de tecido queratinizado ou mucosa alveolar é um tema que apresenta alguma evidência, mas necessita de mais estudos.(70) Uma meta-análise refere que, locais com menor espessura de tecido

queratinizado, influencia negativamente a recessão da mucosa e a inserção clínica.(71) Alguns autores referem que é necessário pelo menos 2mm de gengiva aderente para manter os tecidos peri-implantares saudáveis.(62, 71, 72)

Roccuzzo *et al.* (2016, 2017) referiram que na falta de tecido queratinizado, deveria ser realizado em enxerto de tecido conjuntivo da tuberosidade que seria colocado sobre o defeito. (40) Aghazadeh *et al.* (2012) também avaliaram a percentagem de gengiva queratinizada e verificaram que os melhores resultados clínicos foram observados aquando da presença de maior percentagem da mesma. (32) A sua presença facilita a higiene por parte do paciente bem como a sua *compliance*, pois reduz o desconforto da escovagem, promovendo uma maior estabilidade dos parâmetros clínicos pós-cirurgia. (62, 73)

Guler *et al.* (2016) também referem um maior preenchimento ósseo no grupo com maior percentagem de tecido queratinizado. Os nossos casos clínicos avaliados apresentaram uma quantidade de gengiva aderente considerada mínima por alguns autores (62, 71, 72) (Caso clínico A – 2mm; Caso clínico B – 2 mm; Caso clínico E – 2mm) o que poderá ter também contribuído para os resultados positivos obtidos.

A superfície do implante também é avaliada por Roccuzzo *et al.* (2011, 2017). Este considera um grupo controlo, com uma superfície jateada com plasma de titânio (TPS - *Titanium plasma sprayed*) e um grupo teste, com uma superfície condicionada com jato de areia e sujeita a ataque ácido (SLA – *sandblasted and acid-etched*) ou seja, menos rugosa. Verificou que após 12 meses (2011) ocorreu uma maior redução de PS nesta última ($3,4 \pm 1,7\text{mm}$) em comparação com $2,1 \pm 1,2\text{mm}$ no TPS ($p < 0.01$). Relativamente ao preenchimento ósseo radiográfico, este foi maior no grupo SLA, após 12 meses de *follow-up*, diminuindo de $2,9 \pm 0,9\text{mm}$ para $0,8 \pm 1,0\text{mm}$ e no grupo TPS de $3,7 \pm 1,6\text{mm}$ para $1,7 \pm 0,9\text{mm}$), sendo estatisticamente significativa intra mas não inter-grupos. Estes resultados indicam que diferentes superfícies poderão não contribuir para distintos resultados.(22, 62)

Relativamente ao processo de descontaminação, Guler *et al.* (2016) avaliaram a eficácia da utilização de escovas de titânio rotatórias, tendo obtido melhores resultados em termos de redução de PS e preenchimento ósseo em relação ao outro grupo (que utilizou curetas de titânio e irrigação com solução salina). No entanto, como os procedimentos de

aumento ósseo não foram iguais não se pode dizer que se deve a esse protocolo de descontaminação. Da mesma forma, a avaliação da eficácia da descontaminação deverá ser realizada através da análise microbiológica realizada pré e pós descontaminação. Tanto quanto seja do nosso conhecimento, tal não foi realizado em nenhum estudo clínico. Vários são os métodos utilizados nos estudos incluídos nesta revisão, entre os quais, o uso de EDTA a 24% e Chx a 1% (22, 40, 62), peróxido de hidrogénio (32) através de um desbridamento químico, e um desbridamento mecânico que pode ser realizado com curetas de titânio (21, 32, 40), curetas de plástico (13, 22, 23, 37) e curetas de carbono (39). Contudo, devido aos diferentes protocolos de tratamento em cada estudo, não se pode avaliar qual o método mais eficaz.

Nos casos clínicos apresentados nesta revisão, foi utilizado um procedimento de descontaminação mecânica com curetas de titânio, seguido do jateamento com jato de glicina. Schwarz, em 2016, referiu que o jateamento com glicina resultava numa melhoria dos parâmetros clínicos, principalmente na redução da HS. Para além disso, refere também que o jato de glicina consegue destruir o biofilme bacteriano formado na superfície do implante sendo capaz de chegar a zonas onde a cureta não chegaria e, deste modo, tornar mais eficaz o processo de descontaminação, independentemente do tipo de defeito. (74, 75) Sahrman *et al.* (2015) comparou "*in vitro*" os resultados de 3 métodos de descontaminação (jateamento com glicina, ultrassons e instrumentos manuais), quer em superfícies rugosas quer em superfícies lisas, tendo verificado que o jato de glicina apresenta um potencial de descontaminação superior. Para além disso, refere que este não altera a superfície do implante. Apesar dos resultados, nenhum destes métodos consegue fazer uma completa descontaminação da superfície do implante. (76)

Relativamente ao pós-operatório, Schwarz *et al.* (2007) refere que o efeito do uso de medicação pós cirurgia ainda não está comprovado. (73) São vários os autores que a utilizam nestas condições (21, 22, 32, 40, 62) bem como aqueles que não o fazem (13, 23, 37, 39), contudo ainda não há consenso sobre a sua utilização e em que condições concretas. (77, 78) Ainda assim, nos casos clínicos que complementam esta revisão optou-se por fazer antibioterapia com amoxicilina e metronidazol. Aghazadeh *et al.* (2012) referem que o objetivo da antibioterapia é limitar a colonização bacteriana precoce da superfície do implante pós cirurgia evitando, desta forma, o insucesso da abordagem regenerativa. (32)

Devido ao reduzido *follow-up* dos casos clínicos aqui apresentados, ainda não foi possível avaliar clinicamente os seus resultados. No entanto, aquilo que foi possível verificar foram os sinais inflamatórios (edema e eritema) que se apresentaram mínimos ao fim de três, sete e quinze dias, bem como a estabilidade dos tecidos moles. Isto deve-se à capacidade dos L-PRF serem capazes de mimetizar os estádios finais da cascata de coagulação e, dessa forma, acelerar o processo natural de cicatrização. (46, 79) No entanto, é necessário ter em conta que, sendo um material autólogo, o seu efeito vai depender da capacidade de cicatrização de cada pessoa, contudo, o facto de promover um maior aporte celular no local cirúrgico, facilita este processo.

No caso clínico A e B, onde o defeito foi preenchido com xenoenxerto + L-PRF, com um *follow-up* de 4,5 e 5 meses, após a realização de um RVG padronizado, foi visível o preenchimento ósseo considerável. Clinicamente foi verificada uma estabilização ótima dos tecidos moles.

No caso clínico E, onde o defeito apenas foi preenchido com membranas de L-PRF, com um *follow-up* de 12 meses, o RVG demonstra um preenchimento ósseo considerável, obtendo-se um perda óssea radiográfica $\leq 3\text{mm}$, sem HS nem $\text{PS} \geq 6\text{mm}$. De acordo com as últimas *guidelines* da EFP esta situação é compatível com a inexistência de peri-implantite. (70) Comprovando, assim, a ação dos L-PRF como terapia celular pela libertação de fatores de crescimento e proteínas ativas que quando associados à proteína óssea morfogenética (BMP) incorporada na matriz de fibrina promovem a produção de novo osso. (79)

Este preenchimento ósseo não quer dizer que tenha ocorrido uma re-osteointegração. Esta depende de vários fatores entre os quais o método de descontaminação utilizado, o tipo de biomaterial utilizado e a superfície do implante.(80) Há estudos em animais (Persson *et al.* (2001) que referem que é possível obter re-osteointegração numa superfície descontaminada e re-condicionada, ou seja, mais rugosa. (81) No entanto, não existem estudos humanos que façam uma análise histológica. Desta forma, ainda não é possível determinar se para além do preenchimento ósseo, ocorre re-osteointegração. (73)

Assim, a reconstrução cirúrgica dos defeitos peri-implantares ainda se mantém desafiadora e imprevisível. Os resultados desta abordagem dependem, essencialmente, da extensão e do tipo de defeito ósseo, das propriedades dos materiais utilizados, assim como do mecanismo de cicatrização de feridas de cada pessoa.(82)

Apesar dos resultados positivos visíveis nos vários casos clínicos aqui apresentados, estes ainda não apresentam um *follow-up* mínimo de 6 meses. Porém a sua realização auxilia-nos bastante para o correto desenho de um futuro estudo experimental regenerativo na área das peri-implantites.

5. CONCLUSÃO

Devido à inexistência de estudos para o tratamento regenerativo da peri-implantite utilizando o L-PRF, não é possível tirar conclusões sobre o seu uso nesta patologia.

Dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, conclui-se que a utilização de xenoenxertos apresenta melhorias significativas em termos dos parâmetros clínicos avaliados, contudo, são necessários mais estudos randomizados, controlados e com maior *follow-up*.

O uso de L-PRF apresenta vantagens uma vez que é um produto autólogo e, por isso, não desencadeia uma resposta imunogénica por parte do organismo. Para além disso, permite o aporte de fatores de crescimento, durante um determinado período de tempo, para o local cirúrgico e assim, facilita o processo de cicatrização.

Decorrente da sua utilização nos casos clínicos, podemos concluir que o L-PRF é um produto de fácil manipulação.

Decorrente da sua utilização nos casos clínicos, podemos concluir que o L-PRF forma com o xenoenxerto um bloco com adequada consistência, sendo de fácil preparação e manipulação.

Decorrente da sua utilização nos casos clínicos, podemos concluir que o bloco de L-PRF/xenoenxerto permitiu obter um preenchimento ósseo radiográfico promissor, contudo esta observação decorre da análise de apenas dois casos e com curto *follow-up*.

6. PERSPETIVAS FUTURAS

O tratamento regenerativo da peri-implantite utilizando o jato de glicina para a descontaminação da superfície do implante e regenerado com bloco de L-PRF/xenoenxerto parece ser promissor. São necessários estudos microbiológicos randomizados e controlados que avaliem a real capacidade do jato de glicina na descontaminação do implante bem como estudos que avaliem o potencial regenerativo daquela combinação.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Albrektsson T I, F. Consensus report of session IV. Paper presented at: Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology, Charter House at Ittingen, Thurgau, Switzerland, 1993; 1994: 365-369.
2. Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol* 2000. 1998;17:63-76.
3. T. Albrektsson GZ, D.D.S., P. Worthington, A.R. Eriksson, D.D.S., Ph.D. The Long-Term Efficacy of Currently Used Dental Implants: A Review and Proposed Criteria of Success. 1996;1(1):11-25.
4. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:197-212; discussion 32-3.
5. Karoussis IK, Bragger U, Salvi GE, Burgin W, Lang NP. Effect of implant design on survival and success rates of titanium oral implants: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15(1):8-17.
6. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):286-91.
7. Lang NP, Berglundh T, Working Group 4 of Seventh European Workshop on P. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:178-81.
8. Sanz M, Chapple IL, Working Group 4 of the VEWoP. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol*. 2012;39 Suppl 12:202-6.
9. Ramanauskaite A, Daugela P, Juodzbaly G. Treatment of peri-implantitis: Meta-analysis of findings in a systematic literature review and novel protocol proposal. *Quintessence Int*. 2016;47(5):379-93.
10. Christiaens V, Jacobs R, Dierens M, Vervaeke S, De Bruyn H, Koole S, et al. Intraoral radiography lacks accuracy for the assessment of peri-implant bone level - a controlled clinical study. *Eur J Oral Implantol*. 2017;10(4):435-41.

11. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S304-S12.
12. Ting M, Craig J, Balkin BE, Suzuki JB. Peri-implantitis: A Comprehensive Overview of Systematic Reviews. *J Oral Implantol.* 2018;44(3):225-47.
13. Schwarz F, Bieling K, Latz T, Nuesry E, Becker J. Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series. *J Clin Periodontol.* 2006;33(7):491-9.
14. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM, Jr., Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2013;84(11):1586-98.
15. Aguirre-Zorzano LA, Estefania-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(11):1338-44.
16. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S158-71.
17. Daugela P, Cicciu M, Saulacic N. Surgical Regenerative Treatments for Peri-Implantitis: Meta-analysis of Recent Findings in a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2016;7(3):e15.
18. Figuero E, Graziani F, Sanz I, Herrera D, Sanz M. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2014;66(1):255-73.
19. Schwarz F, Sahm N, Iglhaut G, Becker J. Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2011;38(3):276-84.
20. Mahato N, Wu X, Wang L. Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010-2015. *Springerplus.* 2016;5:105.

21. Guler B, Uraz A, Yalim M, Bozkaya S. The Comparison of Porous Titanium Granule and Xenograft in the Surgical Treatment of Peri-Implantitis: A Prospective Clinical Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(2):316-27.
22. Rocuzzo M, Bonino F, Bonino L, Dalmasso P. Surgical therapy of peri-implantitis lesions by means of a bovine-derived xenograft: comparative results of a prospective study on two different implant surfaces. *J Clin Periodontol.* 2011;38(8):738-45.
23. Schwarz F, Sculean A, Bieling K, Ferrari D, Rothamel D, Becker J. Two-year clinical results following treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane. *J Clin Periodontol.* 2008;35(1):80-7.
24. Hamzacebi B, Oduncuoglu B, Alaaddinoglu EE. Treatment of Peri-implant Bone Defects with Platelet-Rich Fibrin. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2015;35(3):415-22.
25. Schwarz F, Becker K, Renvert S. Efficacy of air polishing for the non-surgical treatment of peri-implant diseases: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2015;42(10):951-9.
26. Mihaylova Z, Mitev V, Stanimirov P, Isaeva A, Gateva N, Ishkitiev N. Use of platelet concentrates in oral and maxillofacial surgery: an overview. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(1):1-11.
27. Badade PS, Mahale SA, Panjwani AA, Vaidya PD, Warang AD. Antimicrobial effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin. *Indian J Dent Res.* 2016;27(3):300-4.
28. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2017;44(2):225-34.
29. Sukumar S, Drizhal I. Bone grafts in periodontal therapy. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2008;51(4):203-7.
30. Miron RJ, Sculean A, Shuang Y, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, et al. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(6):668-75.

31. Khoury F, Buchmann R. Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol.* 2001;72(11):1498-508.
32. Aghazadeh A, Rutger Persson G, Renvert S. A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects with autogenous bone or a xenograft: results after 12 months. *J Clin Periodontol.* 2012;39(7):666-73.
33. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL. Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts. *Dent Clin North Am.* 2010;54(1):55-71.
34. Nart J, de Tapia B, Pujol A, Pascual A, Valles C. Vancomycin and tobramycin impregnated mineralized allograft for the surgical regenerative treatment of peri-implantitis: a 1-year follow-up case series. *Clin Oral Investig.* 2018;22(6):2199-207.
35. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8(1):227-65.
36. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(7):625-32.
37. Schwarz F, Sahm N, Bieling K, Becker J. Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: a four-year clinical follow-up report. *J Clin Periodontol.* 2009;36(9):807-14.
38. Hallman M, Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontol 2000.* 2008;47:172-92.
39. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, Becker J. Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(5):449-55.
40. Rocuzzo M, Gaudio L, Lungo M, Dalmaso P. Surgical therapy of single peri-implantitis intrabony defects, by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen. *J Clin Periodontol.* 2016;43(3):311-8.

41. Vicki L. Davis PABA, MS. Nicholas M. Radio, PhD. Paula A. Witt-Enderby, PhD. William P. Clafshenkel, PhD. J. Vito Cairone, BS. James L. Rutkowski, DMD, PhD. Platelet-Rich Preparations to Improve Healing. Part I: Workable Options for Every Size Practice. *Journal of Oral Implantology*. 2014;XL(Four).
42. Miital AD, shifali. Gupta, Bhupesh. Platelet Concentrates - From Platelet Rich Plasma (Prp) And Platelet Rich Fibrin (Prf). *Indian Journal of Dental Sciences* 2015;7(5).
43. Dimitris Nikolidakis DDS, M.Sc., and John A. Jansen, D.D.S., Ph.D. The Biology of Platelet-Rich Plasma and Its Application in Oral Surgery: Literature Review. Mary Ann liebert, Inc. 2008;14(3).
44. P. Rakash S, Thakur A. Platelet Concentrates: Past, Present and Future. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011(10(1)):45-9.
45. Chang IC, Tsai CH, Chang YC. Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts. *J Biomed Mater Res A*. 2010;95(1):327-32.
46. David M. Dohan D, MS, Joseph Choukroun, MD, Antoine Diss, DDS, MS, Steve L. Dohan, Anthony J. J. Dohan, Jaafar Mouhyi, DDS, PhD, and Bruno Gogly, DDS, MS, PhD,. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006(101):E45-50.
47. Preeja Chandran AS. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *The Saudi Journal for Dental Research*. 2014(5):117-22.
48. Panda S, Doraiswamy J, Malaiappan S, Varghese SS, Del Fabbro M. Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Clin Dent*. 2014;7(1):13-26.
49. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(11):1294-9.
50. Shweta Bansal AG, Richa Khurana, Parul Chhabra. Platelet-rich Fibrin or Platelet-rich Plasma – Which One is Better? An Opinion. *Indian Journal of Dental Sciences*. 2017;9(1):S49-52.

51. Anitua E. Plasma Rich in Growth Factors: Preliminary Results of Use in the Preparation of Future Sites for Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999(14):529-35.
52. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67.
53. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jimenez P, Corso MD, Kang BS, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*. 2017:1-14.
54. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2017;44(1):67-82.
55. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e51-5.
56. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e56-60.
57. Kumar RV, Shubhashini N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. *Cell Tissue Bank*. 2013;14(3):453-63.
58. Shah R, M GT, Thomas R, Mehta DS. An Update on the Protocols and Biologic Actions of Platelet Rich Fibrin in Dentistry. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2017;25(2):64-72.
59. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*. 2014;40(6):679-89.

60. Mourao CF, Valiense H, Melo ER, Mourao NB, Maia MD. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir.* 2015;42(6):421-3.
61. Cortellini S, Castro AB, Temmerman A, Van Dessel J, Pinto N, Jacobs R, et al. Leucocyte- and platelet-rich fibrin block for bone augmentation procedure: A proof-of-concept study. *J Clin Periodontol.* 2018;45(5):624-34.
62. Rocuzzo M, Pittoni D, Rocuzzo A, Charrier L, Dalmaso P. Surgical treatment of peri-implantitis intrabony lesions by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen: 7-year-results. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(12):1577-83.
63. Khoshkam V, Suarez-Lopez Del Amo F, Monje A, Lin GH, Chan HL, Wang HL. Long-term Radiographic and Clinical Outcomes of Regenerative Approach for Treating Peri-implantitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2016;31(6):1303-10.
64. Renvert S, Polyzois I, Persson GR. Treatment modalities for peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Am J Dent.* 2013;26(6):313-8.
65. Steven-Howe M, Richards D. Surgical regenerative treatment of peri-implantitis. *Evid Based Dent.* 2017;18(3):79-81.
66. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Submerged healing following surgical treatment of peri-implantitis: a case series. *J Clin Periodontol.* 2007;34(8):723-7.
67. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile WV. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J Dent Res.* 2016;95(3):255-66.
68. Cortellini P, Tonetti MS. Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects. *J Periodontol.* 2004;75(5):672-8.
69. Gassling V, Douglas T, Warnke PH, Acil Y, Wiltfang J, Becker ST. Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(5):543-9.

70. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S267-S90.
71. Lin GH, Chan HL, Wang HL. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J Periodontol.* 2013;84(12):1755-67.
72. Chung DM, Oh TJ, Shotwell JL, Misch CE, Wang HL. Significance of keratinized mucosa in maintenance of dental implants with different surfaces. *J Periodontol.* 2006;77(8):1410-20.
73. Schwarz F, Herten M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(2):161-70.
74. Schwarz F. Recommendations on the clinical application of air polishing for the management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Quintessence Int.* 2016(47):293-6.
75. Sahrman P, Ronay V, Sener B, Jung RE, Attin T, Schmidlin PR. Cleaning potential of glycine air-flow application in an in vitro peri-implantitis model. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(6):666-70.
76. Sahrman P, Ronay V, Hofer D, Attin T, Jung RE, Schmidlin PR. In vitro cleaning potential of three different implant debridement methods. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(3):314-9.
77. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Surgical therapy for the control of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23 Suppl 6:84-94.
78. Carcuac O, Derks J, Charalampakis G, Abrahamsson I, Wennstrom J, Berglundh T. Adjunctive Systemic and Local Antimicrobial Therapy in the Surgical Treatment of Peri-implantitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res.* 2016;95(1):50-7.
79. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91(1):4-15.
80. Subramani K, Wismeijer D. Decontamination of titanium implant surface and re-osseointegration to treat peri-implantitis: a literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012;27(5):1043-54.

81. Persson LG, Berglundh T, Lindhe J, Sennerby L. Re-osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12(6):595-603.

82. Slotte C, Lindfors N, Nannmark U. Surgical reconstruction of peri-implant bone defects with prehydrated and collagenated porcine bone and collagen barriers: case presentations. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2013;15(5):714-23.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Doutor Orlando Martins, por todo o apoio, força, disponibilidade, dedicação e ensinamentos que tornaram a realização deste trabalho possível. Por ter aumentado a minha vontade de querer saber sempre mais e, também, por se ter tornado um exemplo que quero seguir, não só como profissional mas também como pessoa.

À minha co-orientadora Dra. Daniela Santos Silva pelos conselhos e correções que permitiram a realização deste trabalho e pelo apoio dado ao longo deste ano.

À Dra. Helena Donato e Dra. Teresa Alcobia por sempre, prontamente, terem esclarecido as minhas dúvidas e por tornarem mais fácil aceder aos artigos quando precisei.

À minha família, mãe, pai e irmã por todo o apoio incondicional, por terem sempre acreditado que eu seria capaz e, principalmente por toda a força que me deram. Sem eles nada disto seria possível.

Ao meu namorado que tornou este ano mais fácil, por me ter ajudado em tudo o que precisei mas, principalmente, por ter estado sempre presente, por todo o apoio e por toda a paciência que teve durante a realização deste trabalho.

Às minhas companheiras desta dura caminhada, amigas Filipa e Inês por me terem ensinado a manter a calma quando tudo parecia estar a desabar, por me terem apoiado em todos os momentos e, principalmente, por toda a força que me transmitiram. Conseguimos isto juntas.

À minha prima/amiga/binómia Mariana por ter sabido lidar com todo o meu stress (muitas vezes maior que eu!) e, por isso, ter contribuído para ter chegado até aqui.

Aos meus amigos de sempre, que sempre estiveram comigo.

A todos os professores que me ensinaram tudo o que sei hoje e contribuíram para o meu crescimento, não só enquanto Médica Dentista, que serei, como pessoa.

A todos os funcionários que desenrascaram nos momentos de stress e mostravam soluções para tudo.

À FMUC e a Coimbra, Obrigada, do fundo do coração.