

Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico

Diego Roberto da Rosa

**A influência do tabagismo no *turnover* celular e suas consequências na
Implantodontia: revisão de literatura.**

CURITIBA
2014

Diego Roberto da Rosa

A influência do tabagismo no *turnover* celular e suas consequências na
Implantodontia: revisão de literatura.

Monografia apresentada ao
Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino
Odontológico, como parte dos requisitos para a obtenção de
título de especialista em Implantodontia.

Orientadora: Profa. Paola Rebelatto Alcântara.

CURITIBA
2014

Diego Roberto da Rosa

A influência do tabagismo no *turnover* celular e suas consequências na
Implantodontia: revisão de literatura.

Presidente da banca (Orientadora): Profa. Paola Rebelatto Alcântara.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ana Cláudia Moreira Melo

Prof. Dr. Paulo Lara

Aprovada em 01/08/2014.

Dedicatória

Ao meu pai:

Valter Barros da Rosa, meu herói.

À minha mãe:

Margarete Donatti da Rosa, exemplo de força e dedicação.

À minha noiva:

Fabiane Rodrigues, pelo carinho e paciência.

Agradecimentos

Agradeço ao ILAPEO por me mostrar que qualidade sempre deve ser a premissa de um cirurgião dentista.

Às professora Rogéria e Érika, pela paciência.

Aos colegas pela amizade.

Aos funcionários pela disponibilidade.

Alguém especial, que sempre me ajudou quando precisei, em todos os momentos e circunstâncias, incondicionalmente, mesmo quando duvidei – ao bondoso Deus.

Sumário

Resumo	7
1. Introdução.....	8
2. Revisão de Literatura	10
3. Proposição	26
4. Artigo Científico.....	27
5. Referências	51
6. Anexo	55

Resumo

Tem sido atribuído ao hábito de fumar o efeito deletério sobre a condição de saúde geral, como também sobre os tecidos da cavidade oral. O cigarro influencia negativamente no prognóstico de vários procedimentos realizados pelo cirurgião-dentista, diminuindo a resposta cicatricial do organismo após extrações, terapias periodontais, enxertos ósseos, cirurgia ortognática e, diminuindo também o índice de sucesso dos implantes dentários. Este trabalho tem como objetivo estabelecer uma relação entre o hábito de fumar e os procedimentos relacionados à terapia com implantes (regeneração óssea guiada, enxertos ósseos, levantamento de seio maxilar e implantes), baseados em uma revisão de literatura. Foram revisados estudos clínicos publicados entre 1959 e 2013 através de ferramentas de pesquisa como EBSCO, Scielo, PubMed e manualmente através da literatura pré-existente. A maior parte da literatura indica que o hábito de fumar afeta a taxa de sucesso dos implantes dentários, com poucos estudos contrários estabelecendo pouca ou nenhuma relação. Fumar provoca diminuição da capacidade de cicatrização dos tecidos orais, diminuição da densidade do osso neoformado, menor atividade dos osteoblastos, diminuição da altura do osso alveolar e afeta as taxas de sucesso dos enxertos ósseos. A taxa de insucesso de implantes instalados em seios maxilares enxertados de fumantes é quase o dobro do que visto em pacientes nãofumantes. Ao final do trabalho podemos concluir que o cigarro provoca uma diminuição no processo de cicatrização nas suas mais diferentes formas, levando a índices estatisticamente menores no sucesso de enxertos ósseos ou tecidos moles, como também de implantes dentários. Embora o hábito de fumar não seja uma contra-indicação absoluta para a terapia com implantes, a diminuição ou cessação do hábito de fumar pode levar estes índices próximos a taxas de pacientes não-fumantes.

Palavras-chave: Implantes dentários; Regeneração Óssea; Hábito de Fumar; Transplantes.

Abstract

Has been attributed to smoking the deleterious effect on the overall health condition, but also on the tissues of the oral cavity. Cigarette smoking negatively influence the prognosis of various procedures performed by the dentist, decreasing the body's healing response after surgical extractions, periodontal therapies, bone grafts, orthognatic surgery, also decreasing the success rate of dental implants. This work aims to establish a link between smoking and procedures related to implant therapy (guided bone regeneration, bone grafts, maxillary sinus lift and implants), based on relevant literature. Important clinical studies published between 1959 and 2013 through search tools like EBSCO, Scielo, PubMed and manually through the pre-existing literature were reviewed. The majority of past and current literature indicates that smoking affects the success rate of dental implants, with few studies establishing contrary little or no relationship. Smoking causes decreased healing capacity of oral tissues, decreased density of newly formed bone, lower osteoblast activity, decreased height of the alveolar bone and affects the success rates of bone grafts. The failure rate of implants installed in grafted maxillary sinuses of smokers is almost double that seen in nonsmokers. At the end of the study we can conclude that the cigarette causes a decrease in the healing process in its different forms, leading to lower levels in the statically successful bone grafts and soft tissue as well as dental implants. Although smoking is not an absolute contraindication for implant therapy, the reduction or cessation of smoking can lead these indices near the rate of non-smokers.

Key-words: Dental Implants; Bone Regeneration; Smoking; Transplants.

1. Introdução

Historiadores acreditam que os nativos americanos começaram a utilizar o tabaco com fins medicinais e cerimoniais antes mesmo do 1º século a.C. Desde então o seu uso tem se difundido por todos os continentes e vêm aumentando com a evolução da população (REDDY e GUPTTA 2004). O uso do cigarro prejudica quase todos os órgãos do corpo e tem sido associado a doenças coronárias, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doenças respiratórias tais como DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), pneumonia, e vários carcinomas. Além disso, o uso do cigarro afeta os tecidos orais causando várias lesões précancerígenas, como também carcinomas de boca e faringe. Tem sido atribuído ao hábito de fumar um efeito negativo sobre o processo de cicatrização dos tecidos orais após extrações, procedimentos periodontais, cirurgia ortognática, enxertos ósseos, como também terapia com implantes (BALAJI, 2008). Nejat e Eshghpour (2013) observaram que em pacientes fumantes, há o aumento siginificante da ocorrência de alvéolos secos (osteíte alveolar) após extrações de terceiros molares comparados a outros fatores como a idade, sexo, uso de contraceptivos orais e o aumento do tempo cirúrgico.

Hollinger et al. (1999) baseados em um estudo experimental, indicaram que a nicotina exerce grandes efeitos negativos na regeneração óssea, devido a diminuição da atividade dos osteoblastos, o que influencia também o sucesso de enxertos autógenos devido a alterações das propriedades dos mesmos.

Um grande número de estudos clínicos comparou a resposta de pacientes fumantes e não-fumantes frente a vários tipos de procedimentos periodontais cirúrgicos e não cirúrgicos (BUTLER, MORRIS & STRUTHERS 2001; TROMBELLI et al. 2003; BERGSTROM 2004; SALDANHA et al. 2004; PEREIRA et al. 2007). Foi demonstrado que o cigarro tem um efeito negativo nas terapias periodontais, incluindo enxertos ósseos,

regeneração óssea guiada, levantamentos de seio maxilar ou a combinação destes tratamentos.

Perante o aumento das cirurgias para a colocação de implantes, torna-se importante uma revisão cuidadosa das pesquisas que abordam os efeitos do tabaco sobre os tecidos orais e periimplantares como também a cicatrização e incorporação dos enxertos ósseos, de forma a elucidar o profissional da Odontologia, sobre sua conduta na realização de tais procedimentos em pacientes tabagistas. Esta revisão de literatura visa discutir os efeitos do cigarro sobre a capacidade de cicatrização dos tecidos orais de acordo com procedimentos cirúrgicos de rotina realizados na cavidade oral.

2. Revisão de Literatura

2.1 Aspectos Gerais

Segundo Arno e Schei (1959) a nicotina produz vasoconstrição cutânea e interfere na morfologia da microcirculação, reduzindo a microperfusão e gerando uma isquemia dos tecidos, a qual resulta muitas vezes em necrose. Balbach et al. (1993) disse cada vez que a nicotina chega ao cérebro ela provoca a liberação de grande quantidade de hormônios, muitos psicoativos. Os receptores específicos cerebrais que reconhecem a nicotina exigem com o decorrer do tempo, quantidades cada vez maiores da droga para dar o mesmo nível de resposta, é a nicotina dependência, cujo tempo de instalação varia conforme os organismos e a quantidade de cigarros diariamente consumidos. Dos adolescentes e jovens que se iniciam no tabagismo quando chegam aos 19 anos, 90% tornam-se nicotinodependentes. A maioria dos usuários é do sexo masculino, mas a tendência é o tabagismo se tornar uma doença predominantemente feminina nas sociedades ocidentais. É comum a iniciação na adolescência, com o uso experimental. O monóxido de carbono se combina de maneira reversível com a hemoglobina, resultando na diminuição da quantidade de oxigênio por ela carreado, que resultará em hipóxia ou anóxia nas células. O cianeto causa inibição dos sistemas enzimáticos requeridos para a cicatrização de feridas, e a combinação dessas ações compromete as condições requeridas para uma cicatrização satisfatória (GRAÇA & GRAÇA 1997).

Grossi et al. (1997) demonstraram que pacientes ex-fumantes e não-fumantes apresentaram uma melhora mais acentuada nos parâmetros clínicos da doença periodontal e uma maior redução de *Bacteroides forsythus* e *Porphyromonas gingivalis* quando comparados aos pacientes fumantes. Os resultados destes estudos indicam que embora o

consumo de cigarros aumente a susceptibilidade à doença e piore a resposta à terapia periodontal, este efeito pode ser revertido, e os autores afirmam que pacientes ex-fumantes parecem se comportar clinicamente de maneira similar aos não-fumantes.

Trombelli e Scabbia (1997) avaliaram a capacidade de cicatrização de defeitos gengivais tratados com regeneração tecidual guiada (GTR) em pacientes fumantes. Recessões gengivais classe I e II foram tratadas com membranas de teflon (ePTFF). Os pacientes foram classificados como fumantes se usassem mais do que 10 cigarros/dia, exfumantes e fumantes ocasionais foram excluídos do estudo. Nove pacientes fumantes e 13 pacientes não fumantes foram incluídos na análise, contribuindo cada um com um defeito gengival. Após 6 meses de acompanhamento os pacientes fumantes apresentaram índices estatisticamente menores de recobrimento gengival ($2.5 \pm 1.2\text{mm}$ e 57%) comparados com não fumantes ($3.6 \pm 1\text{mm}$ e 78%), respectivamente. Em conclusão, os resultados indicaram que o tratamento de defeitos/recessões gengivais utilizando GTR é prejudicado pelo uso do cigarro.

Butler, Morris e Struther (2001) desenvolveram um estudo que tratava do uso do cigarro e os reflexos na responsividade vascular. Relataram que o tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, e para melhor entenderem as alterações vasculares, realizaram estudos comparativos em dois grupos (fumantes e não-fumantes) para investigar a resposta vascular através da pletismografia de oclusão venosa. Concluíram que o tabagismo em voluntários do sexo masculino está associado ao achatamento basal e estimulo a bioatividade do óxido nítrico, causando também alterações vasculares com conseqüente comprometimento da vasoconstrição endotelial induzida pela monometil-L-Arginina e a Noradrenalina. Observou-se diminuição significativa da resposta vasoconstritora a angiotensina I e pouca influência na resposta da

Angiotensina II. Os autores concluíram que pacientes fumantes possuem uma cicatrização reduzida nas suas mais diferentes formas.

Em um estudo no qual se comparou a resposta cicatricial de defeitos ósseos em furcas de molares após tratamento cirúrgico em pacientes fumantes e não-fumantes, observou-se que pacientes fumantes apresentam uma diminuição significativa nos níveis de inserção clínica tanto verticais como horizontais. Além disso, apenas 3,4% dos defeitos de furca Classe I em pacientes fumantes apresentaram fechamento completo após procedimento cirúrgico comparados com 27,8% em pacientes não-fumantes, após 6 meses de acompanhamento (TROMBELLI et al. 2003).

Musk e Klerk (2003) afirmam em seu estudo bibliográfico “A história do tabaco e a saúde”, que o tabaco é originário de plantas encontradas nas regiões próximas ao Peru e Equador, estando presente nestas regiões desde os tempos pré-históricos. Com a colonização européia o tabaco foi levado de volta para a Europa pelos primeiros exploradores onde foi adotado pela sociedade e exportado para o resto do mundo. As taxas de tabagismo aumentaram dramaticamente durante o século XX, principalmente após a Segunda Guerra Mundial, e têm aumentando significativamente ainda em países subdesenvolvidos. Em 1990 o *US General Surgeon Council*, concluiu que o cigarro foi a causa de doenças mais extensivamente documentada, porém os governos em todo o mundo tem sido ambivalentes e lentos em tomar medidas para reduzir o tabagismo, sendo o mesmo apontado nos tempos de hoje como a principal causa de várias doenças e outros efeitos adversos. Desde os anos 1980 o tabagismo passivo incluindo a exposição *in útero* também tem sido apontado como a causa de muitas doenças, e em resposta a indústria de tabaco tem conseguido prevenir e impedir os esforços para controlar este importante problema de saúde.

Bergstrom (2004), em um estudo prospectivo, investigou a influência a longo prazo da fumaça do cigarro sobre a altura do osso alveolar. No seu estudo foram incluídos 91 pacientes no total, sendo 19 fumantes regulares, 28 ex-fumantes e 44 não-fumantes na faixa etária de 20 a 60 anos. O autor avaliou a distância da junção cimento-esmalte (JCE) até a crista óssea alveolar em dois pontos específicos em cada dente pré-selecionado (mesial e distal), com o intervalo de 10 anos. Nas mensurações iniciais as distâncias entre a JCE a crista óssea alveolar, foram de 1.82 (± 1.01) para fumantes, 1.65 (± 0.81) para exfumantes, e 1.16 (± 0.59) para não-fumantes. A média da diminuição do osso alveolar após 10 anos de acompanhamento foi de 0.74 (± 0.59), 0.26 (± 0.31), 0.27 (± 0.29), para fumantes, ex-fumantes e não-fumantes, respectivamente. Com os resultados obtidos o autor pode concluir que o uso do cigarro induz a um aumento da taxa de reabsorção do osso alveolar, e que a diminuição ou cessação do hábito de fumar pode levar estes índices próximos a taxas de pacientes não-fumantes.

Um importante componente ativo da fase particulada da fumaça do tabaco parece desempenhar papel significativo nos efeitos adversos do tabaco no tecido ósseo, incluindo o processo de cicatrização. A nicotina presente como principal substância do cigarro promove uma redução na proliferação de várias células, como os macrófagos, osteoblastos, e fibroblastos, diminuindo conseqüentemente a capacidade de cicatrização do organismo (SALDANHA et al. 2004).

Saldanha et al. (2004) avaliaram histometricamente a influência da nicotina sobre a regeneração óssea de defeitos criados cirurgicamente em rebordos alveolares edêntulos de cães. Defeitos ósseos foram criados em um dos lados da mandíbula de dezesseis cães e foram deixados para que cicatrizassem espontaneamente. Os animais foram aleatoriamente designados para um dos seguintes grupos: grupo 1 - controle (n = 8) e grupo 2 -

administração subcutânea de nicotina (2 mg/kg) duas vezes ao dia durante 4 meses ($n = 8$). Os animais foram sacrificados, e secções semi-seriadas descalcificadas obtidas. Os parâmetros histométricos avaliados foram altura, largura, área e densidade do tecido ósseo neoformado. A análise intergrupos (Mann-Whitney test) demonstrou que a administração de nicotina não influenciou altura, largura e área de tecido ósseo neoformado ($p > 0,05$). Entretanto, a administração de nicotina influenciou significativamente a densidade do tecido ósseo neoformado ($p < 0,001$). Dentro dos limites do presente estudo, pode-se concluir que a nicotina pode afetar, mas não impedir a regeneração de defeitos ósseos criados cirurgicamente em mandíbulas edêntulas de cães.

Cesar-Neto et al. (2005) testaram a hipótese de que a interrupção da inalação da fumaça do cigarro pode reverter a qualidade óssea ao redor do implante e descobriram que o tabagismo pode afetar a qualidade óssea principalmente do osso esponjoso e sua cessação pode resultar em um retorno em direção aos níveis de grupo de controle. Além disso, a nicotina estimula a proliferação e adesão do fibroblasto junto ao implante e induz a redução na atividade das células osteogênicas.

Em seu estudo transversal investigativo Bergstrom et al. (2006) compararam os efeitos do tabaco (rapé) e sua influencia na perda óssea periodontal. O estudo foi realizado em 84 pacientes na faixa-etária de 26-54 anos, dividindo-os em 3 grupos (fumantes ativos, ex-fumantes e não fumantes), medindo a distância do Junção Cimento Esmalte (ECJ) à crista alveolar. Após a análise dos resultados os autores concluíram que o tabaco não está relacionado com a perda óssea periodontal.

Pereira et al. (2007) caracterizaram o comportamento de células osteoblásticas provenientes da medula óssea humana na presença de concentrações de nicotina representativas dos níveis sanguíneos e salivares presentes em indivíduos fumantes. As

culturas celulares foram mantidas durante 28 dias em condições experimentais que favoreceram a diferenciação do fenótipo osteoblástico, e em seguida foram cultivadas na ausência (grupo controle) e na presença de nicotina (10 ng/ml - 1mg/ml). A exposição a 10 mg/ml (concentração representativa dos níveis plasmáticos) não afetou significativamente a proliferação e atividade funcional. A presença de concentrações superiores (0,01 - 1 mg/ml, representativas dos níveis salivares) influenciou o comportamento celular, de modo dose dependente. As culturas expostas a 0,01 - 0,2 mg/ml apresentaram estimulação da proliferação celular e da atividade de fosfatase alcalina, associada a uma antecipação do processo de mineralização da matriz extracelular. A exposição a 0,3 mg/ml causou um efeito inibitório inicial, seguido de recuperação dos parâmetros de crescimento e função. Na presença de concentrações superiores, observaram-se efeitos negativos no comportamento celular durante todo o período de incubação; as culturas apresentaram uma diminuição do número de células aderentes, níveis de fosfatase alcalina baixos e extensa vacuolização citoplasmática. Os resultados sugerem a possibilidade de modulação local da atividade osteoblástica pela nicotina, a nível da cavidade oral.

A perda prematura de dentes conduz, invariavelmente, à reabsorção progressiva do osso alveolar em até 60% nos três primeiros anos, tornando-se ainda mais acentuada devido à ausência de função nesta região. Dependendo do grau e do comprometimento do volume ósseo remanescente, esta atrofia pode comprometer ou até mesmo inviabilizar a reabilitação oral com implantes osseointegráveis, tornando-se necessária a reconstrução óssea do rebordo edêntulo para recompor o sistema estomatognático em função e estética (FLORIAN et al. 2010).

Bueno et al. (2011) avaliaram os efeitos da exposição à fumaça de cigarro sobre a osteogênese e a resistência mecânica do osso em ratos. Os animais foram divididos em dois

grupos (n=6): grupo CT (controle) e grupo CI (cigarro). Durante 12 semanas, os animais do grupo CI foram expostos à fumaça de seis cigarros/dia. Após seis semanas de exposição à fumaça de cigarro, um defeito ósseo de 5mm foi produzido no osso parietal dos animais e corpos cerâmicos de hidroxiapatita densa (HAD) foram implantados em cavidades produzidas cirurgicamente na tíbia dos animais do grupo CI e CT. Avaliando os resultados, foi observado que os animais do grupo CI apresentaram menor volume de osso neoformado no defeito ósseo ($8,9 \pm 0,2$) produzido no osso parietal e ao redor do implante de HAD na tíbia ($33 \pm 0,5$), e que a força máxima necessária para romper o fêmur dos animais foi menor no grupo CI ($119 \pm 3,2$) do que no grupo CT ($140 \pm 6,5$). Com bases nos resultados obtidos no referido trabalho, os autores concluíram que a exposição à fumaça do cigarro interferiu na osteogênese do defeito ósseo e ao redor do implante de HAD, diminuindo a força máxima necessária para a ruptura completa dos fêmures. O estudo demonstra ainda a fragilidade óssea causada pelo hábito tabagista.

Ma et al. (2011) avaliaram a influência da nicotina na proliferação e na expressão dos mediadores angiogênicos e osteogênicos dos osteoblastos em ratos. Os autores dividiram as amostras de osteoblastos colhidos da calota craniana de ratos Neozelandeses em três grupos, conforme a concentração a exposição à nicotina (0.001, 0.1 e 10 $\mu\text{mol/L}$). A inibição da proliferação dos osteoblastos induzida pela nicotina foi observada 48 e 72h após a exposição no grupo 0.001-10 $\mu\text{mol/L}$, porém não foram observadas alterações anteriores à 24h. A expressão dos genes TGF- β , BMP-2, PDGF-AA, e VEGF foram inibidos pela nicotina nas concentrações de 0.1 e 10 μM , mas não foram significantes em concentrações menores a 0.001 μMol . Ao final do trabalho os autores puderam concluir que a nicotina suprime a proliferação dos osteoblastos e inibe a expressão de alguns tipos de mediadores osteogênicos e angiogênicos em modelos experimentais in vivo. Estes

efeitos inibitórios da nicotina na atividade dos osteoblastos podem interferir até certo grau, no sucesso da neoformação óssea como também na sobrevida de implantes dentários. A nicotina também interfere na regeneração e maturação óssea, sendo que o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento vascular-endotelial (VEGF) se suprimem, deixando de estimular a migração celular e a proliferação angiogênica, sendo que todos esses efeitos foram observados em 48h após exposição a nicotina.

Daffner et al. (2012) também avaliaram a influência da nicotina na atividade dos osteoblastos *in vitro*. Em conclusão, os resultados deste estudo sugeriram que os efeitos da nicotina sobre a atividade dos osteoblastos são complexas e dose-dependentes, e nem sempre podem ser prejudiciais. Os autores indicam ainda que mais investigações devem ser realizadas antes de os efeitos da nicotina sobre a capacidade de cicatrização da estrutura óssea ser determinado, e afirmam que a nicotina por si só pode não ser responsável pela cicatrização óssea inibida observada em fumantes.

Lin et al. (2012) afirmaram que a influência do cigarro na regeneração óssea está amplamente documentada e comprovada por inúmeros estudos, concluindo que o sucesso da regeneração óssea observada em não-fumantes pode chegar aproximadamente em 95%, comparada com pacientes tabagistas (65%), sendo que os últimos possuem ainda uma deterioração da qualidade óssea.

2.2 A influência da nicotina na regeneração tecidual guiada

Na periodontia, a regeneração dos tecidos perdidos durante o curso da doença periodontal é um dos maiores desafios. Algumas investigações clínicas têm apresentado resultados promissores, porém os pacientes tabagistas parecem responder de forma inferior quando comparados a pacientes não-tabagistas frente a terapias regenerativas. (BAIN &

MOY 1993). A Regeneração Tecidual Guiada (GTR) é uma metodologia de tratamento bastante documentada e visa ampliar a capacidade natural de regeneração de tecidos que possuem a capacidade de auto-renovação limitada, que uma vez estimulados por sinais específicos, orientam a sua diferenciação em diferentes tipos celulares com funções especializadas, utilizando para isso, por exemplo, barreiras físicas. Um grande número de estudos tem demonstrado a ocorrência de uma razoável melhora clínica (diminuição de profundidade de sondagem, aumento nível de inserção e preenchimento ósseo) em vários tipos de defeitos periodontais utilizando este princípio. (TONETTI, PINI-PRATO & CORTELLINI 1995; HAAS et al. 1996).

Tonetti, Pini-Prato e Cortellini (1995) avaliaram através de estudo retrospectivo, o efeito do cigarro na resposta cicatricial seguido de regeneração tecidual guiada (RTG) em defeitos intra-ósseos profundos. Setenta e um defeitos em 51 pacientes foram submetidos a RTG com membranas de teflon. Vinte pacientes dos 51 selecionados (32 defeitos) fumavam mais do que 10 cigarros por dia, enquanto 31 pacientes (39 defeitos) eram não-fumantes. As mensurações clínicas foram realizadas no início do tratamento, no dia da remoção da membrana e após um ano de acompanhamento. A higiene oral em ambos os grupos era satisfatória, porém em fumantes o índice de placa era significativamente maior. Não foram observadas diferenças entre fumantes e não-fumantes em termos referentes à porcentagem de ganho tecidual quando removida a membrana. Após um ano de acompanhamento no entanto, fumantes apresentaram após sondagem ganho de inserção significativamente menores do que não fumantes ($2.1 \pm 1.2\text{mm}$ comparados $5.2 \pm 1.9\text{mm}$ de não-fumantes).

Levin et al. (2004) compararam a incidência de complicações relacionadas a enxertos ósseos tipo *onlay* e procedimentos para levantamento de seio maxilar em

fumantes e não-fumantes. Os autores analisaram 143 cirurgias realizadas entre 1995 e 2003, sendo que 64 foram enxertos do tipo *onlay* e 79 foram cirurgias do tipo levantamento de seio maxilar. Os pacientes foram divididos em três grupos: não-fumantes, fumantes freqüentes (até 10 cigarros/ dia) e fumantes intensos (mais de 10 cigarros/dia). Os autores concluíram que pacientes fumantes que foram submetidos a cirurgias de enxerto ósseo do tipo *onlay* tiveram 50% das complicações comparadas aos pacientes do grupo de não-fumantes (23.1%). Em relação ao procedimento de levantamento de seio maxilar os autores encontraram resultados não significativos ao considerar complicações pós operatórias tanto para fumantes como para não-fumates.

Stavropoulos et al. (2005) em um análise retrospectiva também avaliaram a influência do hábito de fumar na resposta cicatricial de defeitos ósseos utilizando membranas reabsorvíveis. Foram avaliados 47 defeitos intra-ósseos em 32 pacientes, tratados com membranas de ácido poliláctico (reabsorvíveis). No início do estudo e após um ano de acompanhamento, os seguintes parâmetros foram observados: (1) profundidade de sondagem (PS), (2) recessão gengival (RG), (3) nível de inserção clínica (NIC), (4) presença de placa (PP), (5) presença ou ausência de sangramento a sondagem (PSS) e (6) configuração do defeito intra-ósseo (DI) (uma, duas, ou três paredes ósseas). Ao final do estudo os autores concluíram que pacientes fumantes tiveram um aumento do nível de inserção clinica ligeiramente menor ($\pm 1\text{mm}$) em comparação com pacientes não-fumantes. A diminuição da profundidade de sondagem também foi menor em fumantes comparado com pacientes não-fumantes, corroborando com os resultados de estudos anteriores de que a fumaça do cigarro influencia diretamente no processo de regeneração óssea guiada em defeitos intra-ósseos.

Yilmaz e Cakar (2010) avaliaram a capacidade de cicatrização de defeitos intraósseos utilizando técnicas regenerativas, combinando Plasma Rico em Plaquetas (PRP) com enxerto ósseo bovino xenógeno (BDX), em pacientes fumantes e não-fumantes. Foram avaliados no total 24 pacientes com periodontite crônica, sendo 12 fumantes e 12 não-fumantes, totalizando 113 defeitos intra-ósseos $\geq 3\text{mm}$, sendo todos tratados com PRP/BDX. No início do estudo e após 12 meses de acompanhamento os seguintes parâmetros foram observados: índice de sangramento, profundidade de sondagem (PS), nível de inserção relativo, recessão marginal, nível ósseo a sondagem e radiograficamente. Considerando-se as dimensões dos tecidos moles, fumantes e não-fumantes apresentaram uma redução da profundidade de sondagem de 3.97 ± 0.76 e $4.63 \pm 0.52\text{mm}$, recessão de 0.76 ± 0.44 e $0.50 \pm 0.12\text{mm}$, nível de inserção 3.26 ± 0.42 e $4.06 \pm 0.40\text{mm}$ respectivamente. Avaliando-se os resultados encontrados clinicamente a média de ganho ósseo foi de 2.83 ± 0.47 e 3.63 ± 0.38 , radiograficamente a média foi de 2.98 ± 0.38 e $3.67 \pm 0.48\text{mm}$, para fumantes e não-fumantes respectivamente, demonstrando os autores dentro dos limites deste estudo, que o resultado do tratamento após a aplicação de PRP / BDX em defeitos intra-ósseos é prejudicada com o tabagismo.

Nejat e Eshghpour (2013) realizaram um estudo retrospectivo no qual avaliaram a influência do cigarro no desenvolvimento de alvéolos secos após a extração de terceiros molares em 189 pacientes. Os autores observaram que o cigarro aumenta significativamente a ocorrência de alvéolos secos (osteíte alveolar) comparados com outros fatores como a idade, sexo, uso de contraceptivos orais e o aumento do tempo cirúrgico.

2.3 A influência do cigarro na longevidade dos implantes dentários

Bain e Moy (1993) verificaram a influência do hábito de fumar na sobrevida de implantes dentários. Eles compararam os resultados de 2.194 implantes instalados em pacientes fumantes e não-fumantes (totalizando 540 pacientes). Após seis anos de acompanhamento, os autores observam uma taxa de falha geral de 5.92%, sendo que os pacientes fumantes tiveram uma taxa de perda de 11.28%, comparado com 4.76% dos pacientes que não faziam uso do cigarro.

Hass et al. (1996) por meio de estudo retrospectivo avaliaram a relação do hábito de fumar sobre os tecidos periimplantares. A amostra consistiu de 107 pacientes fumantes totalizando 336 implantes, e 1000 implantes instalados em 314 pacientes não fumantes. Os pesquisadores concluíram que os pacientes fumantes apresentaram uma maior perda óssea periimplantar no sentido méso-distal, como também aumento do índice de sangramento a sondagem, maior grau de inflamação gengival e aumento de profundidade de bolsa periimplantar comparados com pacientes não fumantes.

Jensen et al. (1996) concluíram que o índice de perda de implantes instalados em áreas submetidas a enxerto do tipo *sinus lift* em pacientes fumantes, é quase o dobro (12.7%) comparado ao índice de pacientes não-fumantes (4.8%).

Em um outro estudo retrospectivo realizados por Kan et al. (1999), os autores avaliaram os efeitos do cigarro e o número de cigarros consumidos, na sobrevida de implantes instalados em regiões submetidas a enxertos do tipo *sinus lift*. Foi observado que os implantes instalados em pacientes não fumantes tiveram um índice de sobrevida ligeiramente superior (82.7%) do que em pacientes fumantes (65.3%), sendo que o índice geral de sobrevida dos implantes foi de 76%, porém não foi observada correlação entre o numero de cigarros consumidos e o sucesso dos implantes.

Lindquist e Carlsson (1997) estudaram a associação entre o hábito de fumar e a perda óssea marginal em implantes mandibulares osseointegrados através de exames radiográficos. O objetivo do estudo foi analisar a influência do tabagismo e outros fatores possivelmente relevantes sobre a perda de osso ao redor dos implantes dentários. Os participantes no estudo foram 45 pacientes desdentados totais, 21 fumantes e 24 não-fumantes, acompanhados por um período de 10 anos após o tratamento com próteses fixas implanto-suportadas. Os resultados em longo prazo do tratamento com implantes foram satisfatórios e apenas três (1%) foram perdidos. A média de perda óssea marginal ao redor dos implantes mandibulares foi muito pequena, cerca de 1mm durante todo o período de 10 anos. No entanto, foi maior em fumantes do que em não fumantes e essencialmente correlacionadas com a quantidade de consumo de cigarro/dia. Os autores concluíram que o tabagismo foi o fator mais importante na região periimplantar por afetar a taxa de perda óssea, que a higiene bucal também teve influência especialmente em fumantes, enquanto outros fatores como àqueles associados à carga oclusal foram de menor importância. Tais resultados indicam que o tabagismo deve ser incluído nas análises de sobrevida de implantes osseointegrados e perda óssea periimplantar.

Geurs et al. (2001) realizaram uma análise retrospectiva quantitativa radiográfica, com o objetivo de avaliar e quantificar diferentes enxertos ósseos, utilizados na técnica de *sinus lift* em pacientes fumantes, no período de 3 anos de acompanhamento. Nove diferentes tipos de enxertos foram utilizados, sendo que a manutenção do volume de enxerto ósseo foi mais estável nos enxertos autógenos comparado aos enxertos alográficos. Também foi observado que implantes instalados em regiões submetidas a enxertos autógenos, tiveram uma sobrevida maior do que implantes instalados em regiões enxertadas com biomaterial. Ao final do estudo, os autores concluíram que o cigarro interfere negativamente na sobrevida de implantes em enxertos do tipo *sinus lift*.

Em um estudo em ratos, Nociti et al. (2003) testaram a hipótese de que a qualidade óssea ao redor de implantes de titânio pode ser alterada pelo uso intermitente do cigarro. Dentro dos limites do estudo, os autores concluíram que embora a exposição à fumaça do cigarro pode não afetar seriamente o osso cortical, pode pôr em risco a qualidade óssea ao redor de implantes de titânio na área de osso esponjoso.

Um estudo realizado por Nitzan et al. (2005) os autores avaliaram o índice de sucesso e de perda óssea marginal ao redor de implantes dentários, em pacientes fumantes e não-fumantes, e concluíram que o osso maxilar é mais sensível a exposição ao tabaco, corroborando com resultados semelhantes descritos por BAIN e MOY (1993).

Balatsouka et al. (2005) estudaram o impacto da nicotina na osseointegração de implantes por meio de estudo experimental no fêmur e na tíbia de coelhos, com o objetivo de analisar o efeito de uma dose reforçada sistemática de nicotina na osseointegração de implantes de titânio. Dezesesseis fêmeas receberam um dose de nicotina ($n = 8$) ou placebo ($n = 8$), administrada por via subcutânea através de mini-bombas osmóticas por 2 meses. Houve avaliação biomecânica por teste de análise de frequência de ressonância (RFA) sobre os implantes antes do sacrifício e após a inserção, houve ensaio de remoção de torque (RMT) sobre os implantes da tíbia antes do sacrifício. A porcentagem de contato osso-implante e área óssea dentro dos implantes foram medidas. Medidas histomorfométricas do contato osso-implante e do periimplante não apresentaram diferenças significativas entre o grupo teste e o grupo controle após 2 ou 4 semanas. A exposição dos implantes à nicotina durante um curto período de tempo, mesmo que em doses elevadas não exerceu impacto significativo sobre a osseointegração de implantes em coelhos.

DeLuca, Habsha e Zarb (2006) em um estudo retrospectivo de longo prazo, avaliaram a sobrevida de implantes Branemark em relação ao uso do cigarro. A amostra consistiu em 464 pacientes parcial ou totalmente desdentados, totalizando 1.852 implantes instalados entre 1979 e 1999. O índice geral de falha de implantes após 24 meses de acompanhamento foi de 7.72%. Pacientes que tinham o hábito de fumar na época da instalação dos implantes tiveram maiores índices de perdas (23.08%) do que pacientes não fumantes (13.33%). Uma análise multivariada de sobrevida mostrou que a perda precoce de alguns implantes esteve associado ao hábito de fumar durante o 1º estágio pósoperatório, e que a perda tardia de implantes ocorreu mais em pacientes com história pregressa de tabagismo. Ao final do estudo os autores concluíram que o cigarro pode não ser um fator que contra indique absolutamente a instalação de implantes, porém os mesmos devem ser informados que os índices de falha de implantes é absolutamente maior se o tabaco for utilizado durante a fase inicial de cicatrização, ou se o paciente possuir o hábito de fumar a longo tempo.

Sverzut et al. (2008) também avaliaram a influência do cigarro no sucesso de implantes dentários. O estudo consistiu em 1628 implantes instalados em 650 pacientes, sendo 574 não-fumantes e 76 pacientes fumantes. A média de acompanhamento dos implantes foi de 249 dias desde o primeiro até segundo estágio cirúrgico. A quantidade de cigarros utilizados diariamente por cada paciente fumante não foi relatada. Os índices de perda precoce dos implantes nos grupos não-fumantes e fumantes foram de 3.32% e 2.81% respectivamente. Análises univariadas e bivariadas não mostraram diferenças estatisticamente significativas na perda precoce de implantes associadas com a frequência do uso do cigarro. No final do estudo os autores concluíram que o cigarro sozinho não pode ser considerado um fator de risco para a perda precoce de implantes dentários, porém

afirmam que mais estudos são necessários para avaliar o risco de perda precoce de implantes em relação ao uso do tabaco.

Holahan et al. (2008) testaram a hipótese de que se o diagnóstico de osteoporose pode afetar o índice de sucesso de implantes osseointegrados. Outras variáveis estudadas foram idade, localização no arco do implante, e a influência do cigarro na sobrevida de implantes dentários, sendo que a única variável que apresentou resultados significativos foi a utilização do tabaco. Os autores concluíram baseados no estudo retrospectivos incluindo 192 pacientes, que o diagnóstico de osteoporose e osteopenia não é significativo na sobrevida de implantes, porém implantes que foram instalados em pacientes que faziam o uso do tabaco no momento da cirurgia possuem 2.6 mais vezes de chances de falha comparados a pacientes não-fumantes.

Vandeweghe e De Bruyn (2009) concluíram que as perdas de implante foram maiores na maxila, isso provavelmente ocorreu devido a menor qualidade óssea maxilar, estando assim mais suscetível aos efeitos nocivos do cigarro. Entretanto, os resultados observados no grupo de pacientes fumantes e não-fumantes não foram significantes na região posterior da mandíbula.

3. Proposição

Esta revisão de literatura visa discutir os efeitos do hábito de fumar sobre a capacidade de cicatrização dos tecidos orais após os procedimentos cirúrgicos de rotina realizados pelo cirurgião-dentista.

4. Artigo Científico

Artigo preparado segundo as normas da revista Full Dentistry in Science.

**A influência do tabagismo no *turnover* celular e suas consequências na
Implantodontia: revisão de literatura.**

The influence of smoking on cell turnover and its consequences in implant dentistry: a
literature review

Diego Roberto da Rosa*, Paola Rebelatto Alcântara**, Rogéria Acedo Vieira***.

*Aluno do Curso de Especialização em Implantodontia (ILAPEO/PR).

** Mestre em Implantodontia (ILAPEO/PR).

*** Especialista e Mestre em Implantodontia (ILAPEO/PR).

Endereço para correspondência do autor:
Diego Roberto da Rosa
Rua Jacarezinho, 656, Mercês, Curitiba,
Paraná, Brasil. CEP 80.710-150
Email: diego_darosa@hotmail.com.

Resumo

Tem sido atribuído ao hábito de fumar o efeito deletério sobre a condição de saúde geral, como também sobre os tecidos da cavidade oral. Este trabalho tem como objetivo estabelecer uma relação entre o hábito de fumar e os procedimentos relacionados à terapia com implantes (regeneração óssea guiada, enxertos ósseos, levantamento de seio maxilar e implantes), baseados em uma revisão de literatura. Foram revisados estudos clínicos publicados entre 1959 e 2013 através de ferramentas de pesquisa como EBSCO, Scielo, PubMed e manualmente através da literatura pré-existente. A maior parte da literatura indica que o hábito de fumar afeta a taxa de sucesso dos implantes dentários, com poucos estudos contrários estabelecendo pouca ou nenhuma relação. Fumar provoca diminuição da capacidade de cicatrização dos tecidos orais, diminuição da densidade do osso neoformado, menor atividade dos osteoblastos, diminuição da altura do osso alveolar e afeta as taxas de sucesso dos enxertos ósseos. A taxa de insucesso de implantes instalados em seios maxilares enxertados de fumantes é quase o dobro do que visto em pacientes não-fumantes. Ao final do trabalho podemos concluir que o cigarro provoca uma diminuição no processo de cicatrização nas suas mais diferentes formas, levando a índices menores no sucesso de enxertos ósseos e tecidos moles, como também de implantes dentários. Embora o hábito de fumar não seja uma contra-indicação absoluta para a terapia com implantes, a diminuição ou cessação do hábito de fumar pode levar estes índices próximos a taxas de pacientes não-fumantes.

Palavras-chave: Implantes dentários; Regeneração Óssea; Hábito de Fumar; Transplantes.

Abstract

Has been attributed to smoking the deleterious effect on the overall health condition, but also on the tissues of the oral cavity. Cigarette smoking negatively influence the prognosis of various procedures performed by the dentist, decreasing the body's healing response after surgical extractions, periodontal therapies, bone grafts, orthognatic surgery, also decreasing the success rate of dental implants. This work aims to establish a link between smoking and procedures related to implant therapy (guided bone regeneration, bone grafts, maxillary sinus lift and implants), based on relevant literature. Important clinical studies published between 1959 and 2013 through search tools like EBSCO, Scielo, PubMed and manually through the pre-existing literature were reviewed. The majority of past and current literature indicates that smoking affects the success rate of dental implants, with few studies establishing contrary little or no relationship. Smoking causes decreased healing capacity of oral tissues, decreased density of newly formed bone, lower osteoblast activity, decreased height of the alveolar bone and affects the success rates of bone grafts. The failure rate of implants installed in grafted maxillary sinuses of smokers is almost double that seen in nonsmokers. At the end of the study we can conclude that the cigarette causes a decrease in the healing process in its different forms, leading to lower levels in the statically successful bone grafts and soft tissue as well as dental implants. Although smoking is not an absolute contraindication for implant therapy, the reduction or cessation of smoking can lead these indices near the rate of non-smokers.

Key-words: Dental Implants; Bone Regeneration; Smoking; Transplants.

Introdução

Historiadores acreditam que os nativos americanos começaram a utilizar o tabaco com fins medicinais e cerimoniais antes mesmo do 1º século a.C, desde então o seu uso tem se difundido por todos os continentes e vêm aumentando com a evolução da população²⁷. O uso do cigarro prejudica quase todos os órgãos do corpo e tem sido associado a doenças coronárias, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doenças respiratórias tais como DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), pneumonia, e vários carcinomas. Além disso, o uso do cigarro afeta os tecidos orais causando várias lesões précancerígenas, como também carcinomas de boca e faringe. Tem sido atribuído ao hábito de fumar um efeito negativo sobre o processo de cicatrização dos tecidos orais após extrações, procedimentos periodontais, cirurgia ortognática, enxertos ósseos, como também terapia com implantes⁴. Eshghpour;Nejat¹² (2013) observaram que em pacientes fumantes o cigarro aumenta significativamente a ocorrência de alvéolos secos (osteíte alveolar) após extrações de terceiros molares comparados a outros fatores como a idade, sexo, uso de contraceptivos orais e o aumento do tempo cirúrgico.

Hollinger et al.¹⁷ (1999) baseados em um estudo experimental, indicaram que a nicotina exerce grandes efeitos negativos na regeneração óssea, devido a diminuição da atividade dos osteoblastos, influenciando também no sucesso de enxertos autógenos devido a alterações das propriedades dos mesmos.

Um grande número^{8,9,28,32} de estudos clínicos comparou a resposta de pacientes fumantes e não-fumantes frente a vários tipos de procedimentos periodontais cirúrgicos e não cirúrgicos. Foi demonstrado que o cigarro tem um efeito negativo nas terapias periodontais, incluindo enxertos ósseos, regeneração óssea guiada, levantamentos de seio maxilar ou a combinação destes tratamentos.

Perante o aumento das cirurgias para a colocação de implantes, torna-se importante uma revisão cuidadosa das pesquisas que abordam os efeitos do tabaco sobre os tecidos orais e periimplantares como também a cicatrização e incorporação dos enxertos ósseos, de forma a elucidar o profissional da odontologia, sobre sua conduta na realização de tais procedimentos em pacientes tabagistas. Esta revisão de literatura visa discutir os efeitos do cigarro sobre a capacidade de cicatrização dos tecidos orais de acordo com procedimentos cirúrgicos de rotina realizados na cavidade oral.

Revisão de Literatura

Aspectos Gerais

Segundo Arno;Schei¹ (1959) a nicotina produz vasoconstrição cutânea e interfere na morfologia da microcirculação, reduzindo a microperfusão e gerando uma isquemia dos tecidos, a qual resulta muitas vezes em necrose. O monóxido de carbono se combina de maneira reversível com a hemoglobina, resultando na diminuição da quantidade de oxigênio por ela carregado, que resultará em hipóxia ou anóxia nas células. O cianeto causa inibição dos sistemas enzimáticos requeridos para a cicatrização de feridas, e a combinação dessas ações compromete as condições requeridas para uma cicatrização satisfatória¹³. O cigarro além de ser positivamente associado com lesões cancerígenas e não cancerígenas, também é responsável por afetar quase todos os procedimentos terapêuticos de rotina executados pelo cirurgião dentista na cavidade oral, como a terapia periodontal, exodontias, enxertos ósseos e instalação de implantes. O mecanismo preciso para se entender como a fumaça do cigarro interfere na cicatrização dos tecidos periodontais ainda não é totalmente compreendido³⁵.

Balbach et al.⁶ (1993) disse cada vez que a nicotina chega ao cérebro ela provoca a liberação de grande quantidade de hormônios, muitos psicoativos. Os receptores específicos cerebrais que reconhecem a nicotina exigem com o correr do tempo, quantidades cada vez maiores da droga para dar o mesmo nível de resposta, é a nicotina dependência, cujo tempo de instalação varia conforme os organismos e a quantidade de cigarros diariamente consumidos. Dos adolescentes e jovens que se iniciam no tabagismo quando chegam aos 19 anos, 90% tornam-se nicotino-dependentes. A maioria dos usuários é do sexo masculino, mas a tendência é o tabagismo se tornar uma doença predominantemente feminina nas sociedades ocidentais. É comum a iniciação na adolescência, com o uso experimental.

Um importante componente ativo da fase particulada da fumaça do tabaco parece desempenhar papel significativo nos efeitos adversos do tabaco no tecido ósseo, incluindo o processo de cicatrização. A nicotina presente como principal substância do cigarro promove uma redução na proliferação de várias células, como os macrófagos, osteoblastos, e fibroblastos, diminuindo conseqüentemente a capacidade de cicatrização do organismo²⁸. A nicotina provoca também a liberação de epinefrina e noraepinefrina, resultando na vasoconstrição e redução da perfusão tecidual. O monóxido de carbono reduz a capacidade de transporte de oxigênio do sangue, e o cianeto de hidrogênio inibe a enzima necessária para o metabolismo oxidativo. A isquemia segundo o autor é um fator físico-patológico que influencia negativamente no processo de cicatrização tecidual⁹.

Em um estudo no qual se investigou a perda óssea alveolar em pacientes fumantes e não fumantes, se encontrou que a nicotina produz efeitos locais que ocasionam uma perda considerável de osso, principalmente na região de furca em molares. Os estudos clínicos e

histológicos expressaram que existe uma perda óssea horizontal e vertical, em quase todas as regiões expostas a nicotina³².

Grossi et al.¹⁴ (1997) demonstraram que pacientes ex-fumantes e não-fumantes apresentaram uma melhora mais acentuada nos parâmetros clínicos da doença periodontal e uma maior redução de *Bacteroides forsythus* e *Porphyromonas gingivalis* quando comparados aos pacientes fumantes. Os resultados destes estudos indicam que embora o consumo de cigarros aumente a susceptibilidade à doença e piore a resposta à terapia periodontal, este efeito pode ser revertido e os autores afirmam que pacientes ex-fumantes parecem se comportar clinicamente de maneira similar aos não-fumantes.

Bergstrom⁸ (2004) em um estudo prospectivo investigou a influência a longo prazo da fumaça do cigarro sobre a altura do osso alveolar. A média da diminuição do osso alveolar após 10 anos de acompanhamento foi de 0.74 (± 0.59), 0.26 (± 0.31), 0.27 (± 0.29), para fumantes, ex-fumantes e não-fumantes respectivamente. Com os resultados obtidos o autor pode concluir que o uso do cigarro induz a um aumento da taxa de reabsorção do osso alveolar, e que a diminuição ou cessação do hábito de fumar pode levar estes índices próximos a taxas de pacientes não-fumantes.

Eshghpour; Nejat¹² (2013) realizaram um estudo retrospectivo avaliaram a influência do cigarro no desenvolvimento de alvéolos secos após a extração de terceiros molares em 189 pacientes. Os autores observaram que o cigarro aumenta significativamente a ocorrência de alvéolos secos (osteíte alveolar) comparados com outros fatores como a idade, sexo, uso de contraceptivos orais e o aumento do tempo cirúrgico.

Saldanha et al.²⁸ (2004) avaliaram histometricamente a influência da nicotina sobre a regeneração óssea de defeitos criados cirurgicamente em rebordos alveolares edêntulos

de cães. A análise intergrupos demonstrou que a administração de nicotina não influenciou na altura, largura e área de tecido ósseo neoformado. Porém, a administração de nicotina influenciou significativamente na densidade do tecido ósseo neoformado, podendo concluir que a nicotina pode afetar, mas não impedir a regeneração de defeitos ósseos.

Ma et al.²³ (2011) avaliaram a influência da nicotina na proliferação e na expressão dos mediadores angiogênicos e osteogênicos dos osteoblastos em ratos. Ao final do trabalho os autores puderam concluir que a nicotina suprime a proliferação dos osteoblastos e inibe a expressão de alguns tipos de mediadores osteogênicos e angiogênicos em modelos experimentais *in vivo*. Estes efeitos inibitórios da nicotina na atividade dos osteoblastos podem interferir até certo grau, no sucesso da neoformação óssea como também na sobrevida de implantes dentários. Daffner et al.¹⁰ (2012) também avaliaram a influência da nicotina na atividade dos osteoblastos *in vitro*. Em conclusão, os resultados deste estudo sugeriram que os efeitos da nicotina sobre a atividade dos osteoblastos são complexas e dose-dependentes, e nem sempre são prejudiciais. Os autores indicam ainda que mais investigações devem ser realizadas antes de os efeitos da nicotina sobre a capacidade de cicatrização da estrutura óssea ser determinado, e afirmam que a nicotina por si só pode não ser responsável pela cicatrização óssea inibida observada em fumantes.

Lin et al.²⁰ (2012) afirmaram que a influência do cigarro na regeneração óssea está amplamente documentada e comprovada por inúmeros estudos, e concluíram que o sucesso da regeneração óssea observada em não-fumantes pode chegar aproximadamente em 95%, comparada com pacientes tabagistas (65%), sendo que os últimos possuem ainda uma deterioração da qualidade óssea.

A influência da nicotina na regeneração tecidual guiada

Tonetti et al.³¹ (1995) avaliaram através de estudo retrospectivo o efeito do cigarro na resposta cicatricial seguido de regeneração tecidual guiada (RTG) em defeitos intra-ósseos profundos. As mensurações clínicas foram realizadas no início do tratamento, no dia da remoção da membrana e após um ano de acompanhamento. A higiene oral em ambos os grupos era satisfatória, porém em fumantes o índice de placa era significativamente maior. Não foram observadas diferenças entre fumantes e não-fumantes em termos referentes à porcentagem de ganho tecidual quando removida a membrana. Após um ano de acompanhamento, no entanto, fumantes apresentaram após sondagem ganho de inserção significativamente menores do que não fumantes. ($2.1 \pm 1.2\text{mm}$ comparados $5.2 \pm 1.9\text{mm}$ de não-fumantes). Os autores concluíram que o tabagismo está associado com uma resposta de cicatrização diminuída após tratamento com GTR, e pode ser responsável pelo menos em parte, pelos resultados observados.

Levin et al.²² (2004) compararam a incidência de complicações relacionadas a enxertos ósseos tipo *onlay* e procedimentos para levantamento de seio maxilar em fumantes e não-fumantes. Os autores concluíram que pacientes fumantes que foram submetidos a cirurgias de enxerto ósseo do tipo *onlay* tiveram 50% das complicações comparadas aos pacientes do grupo de não-fumantes (23.1%). Em relação ao procedimento de levantamento de seio maxilar (*sinus lift*) os autores encontraram resultados não significativos em relação a complicações pós-operatórias quando comparados os grupos de fumantes e não-fumantes.

Stavropoulos et al.²⁹ (2005) em um análise retrospectiva corroborando os resultados descritos por Tonetti et al.³¹ (1995) também avaliaram a influência do hábito de fumar na

resposta cicatricial de defeitos ósseos utilizando membranas reabsorvíveis. Ao final do estudo os autores concluíram que pacientes fumantes tiveram um aumento do nível de inserção clínica ligeiramente menor ($\pm 1\text{mm}$) em comparação com pacientes não-fumantes. A diminuição da profundidade de sondagem também foi menor em fumantes quando comparado com pacientes não-fumantes, corroborando com os resultados de estudos anteriores em que a fumaça do cigarro influencia diretamente o processo de regeneração óssea guiada em defeitos intra-ósseos. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos realizados por Mayfield et al.²⁴ (1998) demonstrando que o ganho ósseo após RTG utilizando membranas em pacientes fumantes variou de 0,1 a 0,5mm enquanto que em pacientes não-fumantes o ganho foi de 0,9 chegando até 3,7mm.

Yilmaz;Cakar³⁴ (2010) avaliaram a capacidade de cicatrização de defeitos intraósseos utilizando técnicas regenerativas, combinando Plasma Rico em Plaquetas (PRP) com enxerto ósseo bovino xenógeno (BDX), em pacientes fumantes e não-fumantes. Foram avaliados no total 24 pacientes com periodontite crônica, sendo 12 fumantes e 12 não-fumantes, totalizando 113 defeitos intra-ósseos $\geq 3\text{mm}$, sendo todos tratados com PRP/BDX. No início do estudo e após 12 meses de acompanhamento os seguintes parâmetros foram observados: índice de sangramento, profundidade de sondagem (PS), nível de inserção relativo, recessão marginal, nível ósseo a sondagem e radiograficamente. Considerando-se as dimensões dos tecidos moles, fumantes e não-fumantes apresentaram uma redução da profundidade de sondagem de 3.97 ± 0.76 e $4.63 \pm 0.52\text{mm}$, recessão de 0.76 ± 0.44 e $0.50 \pm 0.12\text{mm}$, nível de inserção 3.26 ± 0.42 e $4.06 \pm 0.40\text{mm}$ respectivamente. Avaliando-se os resultados encontrados clinicamente a média de ganho ósseo foi de 2.83 ± 0.47 e 3.63 ± 0.38 , radiograficamente a média foi de 2.98 ± 0.38 e $3.67 \pm 0.48\text{mm}$, para fumantes e não-fumantes respectivamente, demonstrando os autores dentro dos limites

deste estudo, que o resultado do tratamento após a aplicação de PRP / BDX em defeitos intra-ósseos é prejudicada com o tabagismo.

A influência do cigarro na longevidade dos implantes dentários

Bain;Moy² (1993) foram os primeiros pesquisadores a verificar a influência do hábito de fumar na sobrevida de implantes dentários. Eles compararam os resultados de 2.194 implantes instalados em pacientes fumantes e não-fumantes (totalizando 540 pacientes). Após seis anos de acompanhamento, os autores observam uma taxa de falha geral de 5.92%, sendo que os pacientes fumantes tiveram uma taxa de perda de 11.28%, comparado com 4.76% dos pacientes que não faziam uso do cigarro.

Hass et al.¹⁵ (1996) por meio de estudo retrospectivo avaliaram a relação do hábito de fumar sobre os tecidos periimplantares. A amostra consistiu de 107 pacientes fumantes totalizando 336 implantes, e 1.000 implantes foram instalados em 314 pacientes não fumantes. Os pesquisadores concluíram que os pacientes fumantes apresentaram uma maior perda óssea periimplantar no sentido méso-distal, como também aumento do índice de sangramento a sondagem, maior grau de inflamação gengival e aumento de profundidade de bolsa periimplantar comparados com pacientes não fumantes.

Lindquist et al.²¹ (1997) estudaram a associação entre o hábito de fumar e a perda óssea marginal em implantes mandibulares osseointegrados através de radiografias com acompanhamento por dez anos. O objetivo do estudo foi analisar a influência do tabagismo e outros fatores possivelmente relevantes sobre a perda de osso ao redor dos implantes dentários. Os participantes no estudo foram 45 pacientes desdentados totais, 21 fumantes e 24 não-fumantes, acompanhados por um período de 10 anos após o tratamento com próteses fixas implanto-suportadas. Os resultados do tratamento com implantes foram

satisfatórios e apenas três (1%) foram perdidos. A média de perda óssea marginal ao redor dos implantes mandibulares foi muito pequena, cerca de 1mm durante todo o período de 10 anos. No entanto, foi maior em fumantes do que em não fumantes e essencialmente correlacionadas com a quantidade de consumo de cigarro/dia. Os autores concluíram que o tabagismo foi o fator mais importante na região periimplantar por afetar a taxa de perda óssea, que a higiene bucal também teve influência especialmente em fumantes, enquanto outros fatores como àqueles associados à carga oclusal foram de menor importância. Tais resultados indicam que o tabagismo deve ser incluído nas análises de sobrevida de implantes osseointegrados e de perda óssea periimplantar.

No estudo retrospectivo realizado por Kan et al.¹⁹ (1999) os autores avaliaram os efeitos do cigarro e o número de cigarros consumidos, na sobrevida de implantes instalados em regiões submetidas a enxertos do tipo *sinus lift*. Foi observado que os implantes instalados em pacientes não fumantes tiveram um índice de sobrevida ligeiramente superior (82.7%) do que em pacientes fumantes (65.3%), sendo que o índice geral de sobrevida dos implantes foi de 76%, porém não foi observada correlação entre o número de cigarros consumidos e o sucesso dos implantes. Os valores encontrados neste estudo, correspondem com os resultados documentados por Jensen et al.¹⁸ (1996) que concluiu que o índice de perda de implantes instalados em áreas submetidas a enxerto do tipo *sinus lift* em pacientes fumantes, é quase o dobro (12.7%) comparado ao índice de pacientes não fumantes (4.8%). Um estudo recente realizado por Nitzan et al.²⁵ (2005) os autores buscaram confirmar resultados obtidos anteriormente, avaliaram o índice de sucesso e de perda óssea marginal ao redor de implantes dentários, em pacientes fumantes e não fumantes, e concluíram que o osso maxilar é mais sensível a exposição ao tabaco, corroborando com resultados semelhantes descritos por Bain; Moy² (1993).

Vandeweghe;DeBruyn³³ (2009) e Haas¹⁵ et al. (1996) também concluíram que as perdas de implante foram maiores na maxila, isso provavelmente ocorreu devido a menor qualidade óssea maxilar, estando assim mais suscetível aos efeitos nocivos do cigarro. Entretanto, os resultados observados no grupo de pacientes fumantes e não-fumantes não foram significantes na região posterior da mandíbula.

Em um recente estudo em ratos, Nociti²⁶ et al. em (2003) testaram a hipótese de que a qualidade óssea ao redor de implantes de titânio pode ser alterada pelo uso intermitente do cigarro. Dentro dos limites do estudo, os autores concluíram que embora a exposição à fumaça do cigarro pode não afetar seriamente o osso cortical, pode pôr em risco a qualidade óssea ao redor de implantes de titânio na área de osso esponjoso.

Balatsouka et al.⁵ (2005) estudaram o impacto da nicotina na osseointegração por meio de estudo experimental no fêmur e na tíbia de coelhos, cujo objetivo de estudo foi analisar o efeito de uma dose reforçada sistemática de nicotina na osseointegração de implantes de titânio. Dezesesseis fêmeas receberam um dose de nicotina (n = 8) ou placebo (n = 8), administrada por via subcutânea através de mini-bombas osmóticas por 2 meses. Houve avaliação biomecânica por teste de análise de frequência de ressonância (RFA) sobre os implantes antes do sacrifício e após a inserção, houve ensaio de remoção de torque (RMT) sobre os implantes da tíbia antes do sacrifício. A porcentagem de contato osso-implante e área óssea dentro dos implantes foram medidas. Medidas histomorfométricas do contato osso-implante e do periimplante não apresentaram diferenças significativas entre o grupo teste e o grupo controle após 2 ou 4 semanas. A exposição dos implantes à nicotina durante um curto período de tempo, mesmo que em doses elevadas não exerceu impacto significativo sobre a osseointegração de implantes em coelhos.

Deluca et al.¹¹ (2006) em um estudo retrospectivo de longo prazo, avaliaram a sobrevida de implantes Branemark em relação ao uso do cigarro. A amostra consistiu em 464 pacientes parcial ou totalmente desdentados, totalizando 1.852 implantes instalados entre 1979 e 1999. O índice geral de falha de implantes após 24 meses de acompanhamento foi de 7.72%. Pacientes que tinham o hábito de fumar na época da instalação dos implantes tiveram maiores índices de perdas (23.08%) do que pacientes não fumantes (13.33%). Uma análise multivariada de sobrevida mostrou que a perda precoce de alguns implantes esteve associado ao hábito de fumar durante o 1º estágio pósoperatório, e que a perda tardia de implantes ocorreu mais em pacientes com história pregressa de tabagismo. Ao final do estudo os autores concluíram que o cigarro pode não ser um fator que contra indique absolutamente a instalação de implantes, porém os mesmos devem ser informados que os índices de falha de implantes é absolutamente maior se o tabaco for utilizado durante a fase inicial de cicatrização, ou se o paciente possuir o hábito de fumar a longo tempo.

Sverzut et al.³⁰ (2008) também avaliaram a influência do cigarro no sucesso de implantes dentários. A quantidade de cigarros utilizados diariamente por cada paciente fumante não foi relatada. Os índices de perda precoce dos implantes nos grupos não fumantes e fumantes foram de 3.32% e 2.81% respectivamente. Análises univariadas e bivariadas não mostraram estatísticas significantes na perda precoce de implantes associadas com a frequência do uso do cigarro. No final do estudo os autores concluíram que o cigarro sozinho não pode ser considerado um fator de risco para a perda precoce de implantes dentários, porém afirmam que mais estudos são necessários para avaliar o risco de perda precoce de implantes em relação ao uso do tabaco.

Holahan et al.¹⁶ (2008) testaram a hipótese de que o diagnóstico de osteoporose pode afetar o índice de sucesso de implantes osseointegrados. Outras variáveis estudadas

foram idade, localização no arco do implante, e a influencia do cigarro na sobrevida de implantes dentários, sendo que a única variável que apresentou resultados significativos foi a utilização do tabaco. Os autores concluíram baseados no estudo retrospectivos incluindo 192 pacientes, que o diagnóstico de osteoporose e osteopenia não é significativo na sobrevida de implantes, porém implantes que foram instalados em pacientes que faziam o uso do tabaco no momento da cirurgia possuem 2.6 mais vezes de chances de falha comparados a pacientes não-fumantes.

Embora que a maioria da literatura disponível demonstre que o hábito de fumar é um fator que implique diretamente na falha de implantes dentários, existem alguns relatos que apontam diferenças pouco significativas no sucesso de implantes instalados em pacientes fumantes e não-fumantes. Um destes estudos foi realizado por Bain et al.³ (1996) demonstrando que os resultados derivados de uma meta-análise clínica verificando o sucesso, integração e longevidade de implantes maquinados com dupla subtração ácida, pareceram isolar os efeitos maléficos do cigarro. Ao contrario do que havia sido relatado na literatura anteriormente, este estudo não mostrou qualquer diferença no sucesso de implantes dentários em pacientes fumantes e não-fumantes após três anos de acompanhamento. No entanto, este estudo concorda com outro realizado anteriormente por Baqain et al.⁷ (2011) que também não encontraram diferenças significativas na falha de implantes entre fumantes e não-fumantes.

Discussão

O cigarro além de ser positivamente associado com lesões cancerígenas e não cancerígenas, também é responsável por afetar quase todos os procedimentos terapêuticos de rotina executados pelo cirurgião dentista na cavidade oral, como a terapia periodontal, exodontias, enxertos ósseos e instalação de implantes. O mecanismo preciso para se

entender como a fumaça do cigarro interfere na cicatrização dos tecidos periodontais ainda não é totalmente compreendido³⁵. Alguns autores consideraram a possibilidade de que o cigarro pode exercer certa influência na flora oral (Grossi et al.¹⁴ 1997), ocasionando de forma indireta alterações na cicatrização periodontal. Além do mais a nicotina pode inibir a revascularização de tecidos orais e pode exercer um efeito negativo na diferenciação dos osteoblastos²³.

A fumaça do cigarro contém substâncias altamente tóxicas, incluindo nicotina, monóxido de carbono, e cianeto de hidrogênio. Segundo Kan et al.¹⁹ (1999) estas substâncias reduzem significativamente a proliferação de células vermelhas do sangue, fibroblastos, e macrófagos, aumentam a adesão plaquetária e o risco de formação de trombos, reduzem a microperfusão, e provocam também vasoconstrição cutânea. A nicotina provoca também a liberação de epinefrina e noraepinefrina, resultando na vasoconstrição e redução da perfusão tecidual. O monóxido de carbono reduz a capacidade de transporte de oxigênio do sangue, e o cianeto de hidrogênio inibe a enzima necessária para o metabolismo oxidativo. A isquemia segundo o autor é um fator físico-patológico que influencia negativamente no processo de cicatrização tecidual⁹.

Em um estudo em ratos, Nociti et al.²⁶ (2003) observou que poderia haver uma resposta a nicotina diferente entre osso cortical e esponjoso. Talvez estes resultados, conflitantes com outros estudos, pudessem ser explicados devido ao fato da grande maioria dos estudos realizados anteriormente, os autores avaliarem somente a resposta cicatricial em sítios localizados em ossos corticais. O estudo de Nociti et al.²⁶ (2003) também indicou que a fumaça do cigarro, mas não só a nicotina, tem um efeito sobre o BIC e a densidade óssea.

Em um estudo retrospectivo realizados por Kan et al.¹⁹ (1999), os autores avaliaram os efeitos do cigarro e o número de cigarros consumidos, na sobrevida de implantes instalados em regiões submetidas a enxertos do tipo *sinus lift*. Foi observado que os implantes instalados em pacientes não fumantes tiveram um índice de sobrevida superior (82.7%) do que em pacientes fumantes (65.3%), sendo que o índice geral de sobrevida dos implantes foi de 76%, porém não foi observado correlação entre o número de cigarros consumidos e o sucesso dos implantes. Os valores encontrados neste estudo, correspondem com os resultados documentados por Jensen et al.¹⁸ (1996), que concluiu que o índice de perda de implantes instalados em áreas submetidas a enxerto do tipo *sinus lift* em pacientes fumantes, é quase o dobro (12.7%) comparado ao índice de pacientes não-fumantes (4.8%).

O estudo de Nitzan et al.²⁵ (2005) mostrou maior perda óssea marginal ao redor de implantes em pacientes fumantes, sendo consistente com resultados encontrados por Hass¹⁵ et al., (1996) e Lindquist;Carlsson²¹ (1997). Este estudo, como outros resultados encontrados, mostrou que o osso maxilar é mais suscetível aos efeitos nocivos do cigarro, que o osso mandibular. Bain;Moy² (1993) descobriram que o fumo pode causar mais falhas de implantes na maxila do que na mandíbula.

Embora a maioria da literatura disponível demonstre que o hábito de fumar é um fator que implique diretamente na falha de implantes dentários, existem alguns relatos que apontam diferenças pouco significantes no sucesso de implantes instalados em pacientes fumantes e não-fumantes. Um destes estudos foi realizado por Bain et al.³ (1996) demonstrando que os resultados derivados de uma meta-análise clínica verificando o sucesso, integração e longevidade de implantes maquinados com dupla subtração ácida, pareceram isolar os efeitos maléficos do cigarro. Ao contrário do que havia sido relatado na literatura anteriormente, este estudo não mostrou qualquer diferença no sucesso de implantes

dentários em pacientes fumantes e não-fumantes após três anos de acompanhamento. No entanto, este estudo concorda com outro realizado anteriormente por Baqain et al.⁷ em 2011 que também não encontraram diferenças significativas na falha de implantes entre fumantes e não-fumantes.

Grossi et al.¹⁴ (1997) indicaram que, embora o consumo de cigarros aumente a susceptibilidade a doença e piore a resposta a terapia periodontal, este efeito poderia ser revertido, demonstrando que pacientes ex-fumantes pareciam se comportar clinicamente de maneira similar aos pacientes não-fumantes.

Lin et al.²⁰ (2012) afirmou que a influência do cigarro na regeneração óssea estava amplamente documentada e comprovada por inúmeros estudos, concluindo que o sucesso da regeneração óssea observada em não-fumantes poderia chegar aproximadamente em 95%, comparada com pacientes tabagistas (65%), sendo que os últimos possuíam ainda uma deterioração da qualidade óssea.

Holahan et al.¹⁶ (2008) mostraram que as chances de perda de implantes em pacientes fumantes são 2.6 vezes maior do que índices de perda de implantes instalados em pacientes com quadros de osteoporose e osteopenia.

Balatsouka et al.⁵ (2005) demonstraram não haver diferenças significativas no torque de remoção de implantes em tíbias de coelhos submetidos a doses altas de nicotinas. Os autores concluíram ainda que a exposição de implantes à nicotina durante um curto período de tempo mesmo que em doses elevadas não exerce impacto significativo na osseointegração.

Por último, pacientes fumantes deveriam ser orientados a seguir um protocolo de diminuição do cigarro, que é um passo lógico se os mesmos aceitarem o fato de que o

hábito de fumar tem efeitos negativos sobre o prognóstico de procedimentos periodontais. As recomendações iniciais de Bain;Moy² (1993) sugeriam que longos períodos de abstinência seriam necessários. Os autores recomendavam que o paciente parasse de fumar pelo menos uma semana antes da cirurgia, para permitir a inversão do aumento dos níveis de adesão plaquetária e viscosidade do sangue, bem como os efeitos a curto prazo associados à nicotina. O paciente deveria evitar usar o tabaco por pelo menos 2 meses após o procedimento cirúrgico, época em que a cicatrização tecidual encontrasse na fase osteoblástica e a osseointegração inicial ou precoce estivesse estabelecida. Antes da cirurgia a explicação cuidadosa dos efeitos prejudiciais do cigarro aos pacientes, e o seu completo entendimento pelos mesmos através de um consentimento informado, seria a forma mais adequada de alcançar o melhor prognóstico.

Conclusão

Ao final desta revisão de literatura podemos concluir que:

- O uso do cigarro pode provocar uma diminuição no processo de cicatrização nas suas mais diferentes formas, e as alterações vasculares causadas pelo fumo geram índices estaticamente significativas de insucesso de enxertos ósseos e de tecidos moles.

- O uso do cigarro induz a um aumento da taxa de reabsorção do osso alveolar, e que a diminuição ou cessação do hábito de fumar poderia levar estes índices próximos a taxas de pacientes não-fumantes.

- A nicotina interfere na regeneração e maturação óssea, sendo que o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento vascular-endotelial (VEGF) se suprimem, diminuindo a migração celular e a proliferação angiogênica, como também a atividade dos osteoblastos.

- Foram observadas diferenças nas taxas de insucesso de implantes dentários entre fumantes e os não-fumantes. Os fumantes têm uma maior incidência de insucesso e complicações após a implantação dental e procedimentos cirúrgicos relacionados com o implante.

Referências bibliográficas

1. Arno A, Schei O, Lovdal A, Waehaug J. Alveolar bone loss as a function of tobacco consumption. Acta Odontol Scand. 1959;17(1):3-10.
2. Bain C, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. Int J Oral Maxillofac Implants. 1993;8(6):609-15.
3. Bain, C. Smoking and implant failure: benefits of a smoking cessation protocol. Int J Oral Maxillofac Implants. 1996;11(6):756-759.

4. Balaji SM. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: a review. *Indian J Dent Res.* 2008;19(4):344-8.
5. Balatsouka D, Gotfredsen K, Lindh CH, Berglundh T. The impact of nicotine on osseointegration. An experimental study in the femur and tibia of rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(4):389-395.
6. Balbach, A. O fumo e a saúde. 21ª ed. São Paulo: Edificações do lar, 1993. P. 128150.
7. Baqain ZH, Moqbel W, Sawair F. Early dental implant failure: risk factors. *Br J Oral Maxillo Fac Surg.* 2012;50(3):239-243.
8. Bergstrom J. Influence of tobacco smoking on periodontal bone height. Long-term observations and a hypothesis. *J Clin Periodontol.* 2004;31(4):260–266.
9. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Cigarette smoking in men and vascular responsiveness. *J Clin Pharmacol.* 2001;52(2):145–149.
10. Daffner SD, Waugh S, Norman TL, Mukherjee N, France JC. Nicotine increases osteoblast activity of induced bone marrow stromal cells in a dose-dependent manner: an in vitro cell structure experiment. Engineering and computer science faculty publications. *Global Spine J.* 2012;2(3):153-8.
11. DeLuca S, Habsha E, Zarb GA. The effect of smoking on osseointegrated dental implants. Part I: Implant survival. *Int J Prosthodont.* 2006;19(5):491-498.
12. Eshghpour M, Nejat AH. Dry socket following surgical removal of impacted third molar in an Iranian population: incidence and risk factors. *Niger J Clin Pract.* 2013;16(4):496-500.
13. Graça JF, Graça C. Avaliação dos efeitos nocivos do fumo na osseointegração. *Rev Bras Implant.* 1997; 3(3):20-22.
14. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc.* 1997;128(5):599-607.

15. Haas R, Haimböck W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on periimplant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent*. 1996;76(6):592-596.
16. Holahan M, Sreenivas K, Kennel K, Weaver A, Assad D, Regennitter F, et al. Effect of osteoporotic status on the survival of titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008;23(5):905–910.
17. Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D. Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mat Res*. 1999;45(4).294-301.
18. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Lacono VJ. Report of the sinus consensus conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998;13:11-45.
19. Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL, Goodacre CJ. Effects of smoking on implant success in grafted maxillary sinuses. *J Prosthet Dent*. 1999;82(3):307-311.
20. Lin TH, Chen L, Cha J, Jeffcoat M, Kao DW, Nevins M, et al. The effect of cigarette smoking and native bone height on dental implants placed immediately in sinuses grafted by hydraulic condensation. *Int J Period Rest Dent*. 2012;32(3):255-261.
21. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *J Dental Res*. 1997;76(10)1667-1674.
22. Levin L, Herzberg R, Dolev E, Arad D. Smoking and complications of onlay bone grafts and sinus lift operations. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19(3):369–373.
23. Ma L, Zwahlen RA, Zheng LW, Sham MH. Influence of nicotine on the biological activity of rabbit osteoblasts. *Clin Oral Implants Res*. 2011; 22 (3): 338-342.
24. Mayfield L, Soderholm G, Hallstrom H, Kullendorff B, Edwardsson S, Bratthall G, et al. Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a biabsorbable membrane. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 1998;25(7):585-595.
25. Nitzan D, Mamlider A, Levin L, Schwartz-Arad D. Impact of smoking on marginal bone loss. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005; 20(4): 605-609.

26. Nociti FH Jr, Cesar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA. Bone density around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;20(5):713-719.
27. Reddy KS, Gupta PC, editors. Report on Tobacco Control in India. Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi: Government of India; 2004.
28. Saldanha JB, Pimentel SP, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, Nociti FH. Histologic evaluation of the effect of nicotine administration on bone regeneration. A study in dogs. *Braz Oral Res*. 2004;18(4):345-349.
29. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F, Karring T. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2004;31(11):945-950.
30. Sverzut AT, Stabile GA, deMoraes M, Mazzonetto R, Moreira RW. The influence of tobacco on early dental implant failure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(5):1004–1009.
31. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*. 1995;22(3):229-234.
32. Trombelli L, Cho KS, Kim CK, Scapoli C, Scabbia A. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2003;30(1):81-87.
33. Vandeweghe S, DeBruyn H. The effect of smoking on early bone remodeling on surface modified southern implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011; 13(3):206-214.
34. Yilmaz S, Cakar G, Ipci SD, Kuru B, Yildirim B. Regenerative treatment with platelet-rich plasma combined with a bovine-derived xenograft in smokers and nonsmokers: 12-month clinical and radiographic results. *J Clin Periodontol* 2010; 37(1): 80–87.

35. Yuhara S, Kasagi S, Inoue A, Otsuka E, Hirose S, Hagiwara H. Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *Eur J Pharmacol.* 1999.383(3):387-393.

5. Referências

1. Arno A, Schei O, Lovdal A, Waeehaug J. Alveolar bone loss as a function of tobacco consumption. *Acta Odontol Scand*. 1959; 17(1):3-10.
2. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J oral Maxillofac Implants*.1993;8(6):609-15.
3. Balaji SM. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: a review. *Indian J Dent Res*. 2008;19(4):344-8.
4. Balatsouka D, Gotfredsen K, Lindh CH, Berglundh T. The impact of nicotine on osseointegration. An experimental study in the femur and tibia of rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(4):389-95.
5. Balbach, A. O fumo e a saúde. 21ª ed. São Paulo: Edificações do lar, 1993. P. 128150.
6. Bergstrom J, Keilani H, Lundholm C, Ra°destad U. Smokeless tobacco (snuff) use and periodontal bone loss . *J Clin Periodontol*. 2006; 33(8): 549–54.
7. Bergstrom J. Influence of tobacco smoking on periodontal bone height. Long-term observationsand a hypothesis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2004; 31(4): 260-6.
8. Bueno AC, Ribeiro KG, Cruz TM, Ivo TPF, Nakagaki WR2, Faria ARAB, et al. Efeitos da fumaça de cigarro sobre a osteogênese e a resistência mecânica óssea em ratos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2011;32(1):211-5.
9. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Cigarette smoking in men and vascular responsiveness. *J Clin Pharmacol*. 2001;52(2):145–9.
10. Cesar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Nociti FH Jr. Bone density around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants*.2005;20(5):713-9.
11. Daffner SD, Waugh S, Norman TL, Mukherjee N,France JC. Nicotine increases osteoblast activity of induced bone marrow stromal cells in a dose-dependent manner: an in vitro cell culture experiment.*Global Spine J*.2012;2(3):153-8.
12. DeLuca S, Habsha E, Zarb GA. The effect of smoking on osseointegrated dental implants. Part I: Implant survival. *Int J Prosthodont*.2006;19(5):491-8.
13. Eshghpour M, Nejat AH. Dry socket following surgical removal of impacted third molar in an Iranian population: incidence and risk factors. *Niger J Clin Pract*. 2013;16(4):496-500.

14. Florian F, Conte Neto N, Pereira Filho VA, Gabrielli MAC, Hochuli-Vierira E. complicações associadas aos enxertos ósseos aposicionais com osso autógeno. *Rev Bras Cirur buco-maxilo-fac.*2010;10(2):15-29.
15. Geurs C, Wang IC, Shulman LB, Jeffcoat MK. Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the Academy of Osseointegration Consensus Conference on Cinus Grafts. *Int J Periodont Dent.*2001;21(5):577-23.
16. Graça NJF, Graça C. Avaliação dos efeitos nocivos do fumo na osseointegração. *Rev Bras Implant.*1997; 3(3):20-2.
17. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, Cummins D, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc.* 1997;128(5):599-607.
18. Haas R, Haimböck W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on periimplant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent.* 1996;76(6):592-6.
19. Holahan C, Sreenivas K, Kennel A, Weaver L, Assad A, Regennitter F et al. Effect of osteoporotic status on the survival of titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23(5):905–10.
20. Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D. Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mat Res.* 1999 Sep 5(4):294-301.
21. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Lacono VJ. Report of the sinus consensus conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998;13:11-45.
22. Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL, Goodacre CJ. Effects of smoking on implant success in grafted maxillary sinuses. *J Prosthet Dent.* 1999;82(3):307-11.
23. Levin L, Herzberg R, Dolev E, Arad D. Smoking and complications of onlay bone grafts and sinus lift operations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(3):369– 73.
24. Lin TH, Chen L, Cha J, Jeffcoat M, Kao DW, Nevins M, et al. The effect of cigarette smoking and native bone height on dental implants placed immediately in sinuses grafted by hydraulic condensation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2012;32(3):255-61.
25. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow up study. *J Dental Res.*1997;76(10)1667-74.
26. Ma L, Zwahlen RA, Zheng LW, Sham MH. Influence of nicotine on the biological activity of rabbit osteoblasts. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(3):338-42.
27. Mayfield L, Soderholm G, Hallstrom H, Kullendorff B, Edwardsson S, Bratthall G, et al. Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a

- biabsorbable membrane. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 1998;25(7):585-95.
28. Musk AW, de Klerk NH. History of tobacco and health. *Respirology*. 2003; 8(3),286– 90.
 29. Nitzan D, Mamlider A, Levin L, Schwartz-Arad D. Impact of smoking on marginal bone loss. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005; 20(4): 605-9.
 30. Cesar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA. Bone density around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;20(5):713-9.
 31. Pereira ML, Carvalho JFC, Fernandes MH, Peres F. Efeito da nicotina no processo de formação óssea alveolar: estudo em culturas celulares de osso alveolar humano. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*.2006;47:79-90.
 32. Reddy KS, Gupta PC, editors. Report on Tobacco Control in India. Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi: Government of India; 2004.
 33. Saldanha JB, Pimentel SP, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, Nociti FH. Histologic evaluation of the effect of nicotine administration on bone regeneration. A study in dogs. *Braz Oral Res*.2004;18(4):345-9.
 34. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F, Karring T. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 2004;31(11):945-50.
 35. Sverzut AT, Stabile GA, de Moraes M, Mazzonetto R, Moreira RW. The influence of tobacco on early dental implant failure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(5):1004–9.
 36. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol*. 1995;22(3):229-34.
 37. Trombelli L, Cho KS, Kim CK, Scapoli C, Scabbia A. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2003;30(1):81-7.
 38. Trombelli L, Scabbia A. Healing response of gingival recession defects following guided tissue regeneration procedures in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*. 1997;24(8):529-33.
 39. Vandeweghe S, De Bruyn H. The effect of smoking on early bone remodeling on surface modified Southern implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011; 13(3):206:14.

40. Yilmaz S, Cakar G, Ipci SD, Kuru B, Yildirim B. Regenerative treatment with plateletrich plasma combined with a bovine-derived xenograft in smokers and nonsmokers: 12-month clinical and radiographic results. *J Clin Periodontol*. 2010; 37(1): 80–7.

6. Anexo

Normas da Revista Full Dentistry In Science:
<http://www.editoraplena.com.br/fullscience/normas-de-publicacao>.