

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**Hábitos tabágicos e colocação de implantes : Revisão
da Literatura**

Dissertação, orientada pela Doutora Helena Francisco

Soraia Pastor Azinheira

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
DENTÁRIA

2013

Glossário de Abreviaturas

BD-i	Densidade óssea em torno do implante
BIC	Contacto osso-implante
Col- I	Colagénio do tipo I
Col-II	Colagénio do tipo II
NF-kB	Fator nuclear kappa B
Fe-NTA	Nitriolotriacetato férrico
Il-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
Mø	Macrófago
OR	Odds ratio
PAF-LL	Fator de agregação de plaquetas semelhante a lípidos
PLs	Fosfolípidos
PMN	Leucócitos polimorfonucleares
RFA	Análise da frequência de ressonância
RMT	Teste do torque inverso
ROS	Espécies reativas de oxigénio
vegF	Fator de crescimento endotelial vascular

Agradecimentos

À Doutora Helena Francisco pelo seu apoio e disponibilidade, sem os quais a elaboração desta dissertação não teria sido possível.

Dedicatória

Aos meus pais e irmão pelo seu apoio e dedicação incondicionais, por me encorajarem e me transmitirem a confiança necessária em todos os momentos.

Resumo

Os hábitos tabágicos são relativamente frequentes na sociedade atual, sendo que em Portugal a principal fonte de tabaco são os cigarros. Embora a associação tenha sido bastante controversa, vários estudos clínicos indicam que o tabagismo é prejudicial para o sucesso dos implantes endósseos. Os riscos principais que advêm desta associação são o estabelecimento de peri-implantite e, eventualmente, a perda do implante.

O objetivo desta monografia foi efetuar uma revisão da literatura que se debruçou sobre a relação entre os hábitos tabágicos e o sucesso do tratamento com implantes; compreender se o tabagismo interfere com o prognóstico dos implantes e através de que mecanismos o pode influenciar.

No âmbito desta revisão da literatura foi realizada uma pesquisa de artigos científicos com recurso às bases de dados *Pubmed*, *Cochrane* e *b-on*.

De acordo com a revisão da literatura efetuada, existe uma correlação forte entre os hábitos tabágicos e o sucesso dos implantes. O tabaco afeta negativamente a cicatrização dos tecidos peri-implantares e a osteointegração dos implantes colocados. O prognóstico do tratamento é ainda influenciado por fatores diversos tais como os hábitos tabágicos do paciente, a localização e o tipo de implante.

O estabelecimento de protocolos de cessação tabágica parecem permitir uma melhoria do prognóstico dos implantes colocados em fumadores pelo que o médico dentista deve alertar o paciente para os seus benefícios antes de iniciar o tratamento.

Palavras-chave: tabaco, cigarro, nicotina, implantes dentários, implantes endósseos, cessação tabágica.

Abstract

Smoking is relatively frequent in today's society. In Portugal, the main source of tobacco is the cigarette. Although it is controversial, many papers show that smoking is harmful to the success of endosseous implants. The major risks that arise from this association is the development of peri-implantitis and possible implant failure.

The purpose of this work is to perform a literature review about the relation between smoking and the success of implant treatment and to understand how smoking interferes with the prognosis of implants.

This literature review was performed using the *Pubmed*, *Cochrane* and *b-on* databases, in order to retrieve relevant articles.

According to this literature review, there is a strong correlation between smoking habits and implant success. Tobacco negatively affects the healing of peri-implant tissues and the osseointegration of implants. The prognosis of the treatment is also influenced by various factors such as the smoking habits of the patient, the location and type of implant.

The establishment of protocols for smoking cessation seem to improve the prognosis of implants in smokers. The dentist should inform the patient about the benefits of tobacco cessation before starting the treatment.

Keywords: smoking, cigarette smoking, nicotine, dental implants, endosseous implants, smoking cessation.

Índice

1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	3
3. Tabaco	4
3.1. Efeitos do tabaco a nível sistémico	4
3.1.1. Efeitos do tabaco na saúde em geral	4
3.1.2. Efeitos do tabaco no sistema imunitário	5
3.1.3. Efeitos do tabaco no tecido ósseo	7
3.2. Efeitos do tabaco ao nível da cavidade oral	8
3.2.1. Efeitos do tabaco na cicatrização	10
3.2.2. Efeitos do tabaco no periodonto	12
4. Implantes dentários e tabaco	14
4.1. Efeitos do tabaco na osteointegração dos implantes dentários	17
4.1.1. Efeitos do tabaco no tecido ósseo peri-implantar	18
4.1.2. Efeitos do tabaco nos tecidos moles peri-implantes	19
4.2. Efeitos do tabaco no sucesso dos implantes dentários consoante vários fatores	19
4.2.1. Hábitos tabágicos	20
4.2.2. Tipos de implantes	21
4.2.3. Localização dos implantes	24
4.2.4. Outros fatores	26
4.3. Prevenção (benefícios da cessação tabágica)	26
5. Conclusão	28
6. Bibliografia	31

1. Introdução

Os hábitos tabágicos são relativamente frequentes na sociedade atual. Em 2005 estimava-se que existiam cerca de 1,3 mil milhões de fumadores numa escala mundial e 1,87 milhões em Portugal (WHO 2005), sendo a principal fonte de tabaco os cigarros (IARC 1896).

Embora seja geralmente aceite como fator de risco para a saúde oral em geral (Sham e col., 2003), apenas se começou a considerar a implicação do tabagismo em tratamentos com implantes aquando do primeiro estudo realizado sobre a questão, em 1993 por Bain e Moy. Até à data, vários estudos retrospectivos tinham sido realizados mas focavam-se maioritariamente nos resultados, sem analisar realmente os fatores implicados nos insucessos ocorridos (Bain e col., 1993). Os resultados do estudo destes autores identificaram, pela primeira vez, o tabagismo como um fator de risco e, desde então, este tem sido considerado um fator importante nas alterações que ocorrem nos tecidos peri-implantares (De Bruyn e col., 1994; Haas e col., 1996; Lindquist e col., 1997).

O recurso a implantes osteointegrados como base no tratamento protético de ausências dentárias tem aumentado nas últimas décadas (Bain & Moy, 1993; Pereira e col., 2010) e a sua previsibilidade tem sido cada vez melhor documentada na literatura científica (DeLuca e col., 2006). A elevada taxa de sucesso no tratamento de pacientes desdentados totais ou parciais (Lindquist e col., 1997) permitiu melhorar a função mastigatória e a satisfação dos pacientes, tornando-se numa parte integral e indispensável do repertório terapêutico dos médicos dentistas.

No entanto, há alguns casos de insucesso e, quando ocorrem, representam um desafio adicional quer para o paciente quer para a equipa médica (DeLuca e col., 2006). Alguns autores têm-se debruçado sobre as causas destes insucessos e de outras complicações associadas à colocação de implantes (Lindquist e col., 1997).

Embora a associação tenha sido bastante controversa, vários estudos clínicos indicam que o tabagismo é prejudicial para o sucesso dos implantes (Alsaadi e col., 2008; Bain & Moy, 1993; DeLuca e col., 2006; Lambert e col., 2000; Sánchez-Pérez e col., 2010). Ao nível da cavidade oral, os hábitos tabágicos estão associados à deterioração da qualidade óssea e pensa-se que afetam negativamente tanto os tecidos ósseos como os tecidos moles da cavidade oral (Sverutz e col., 2008).

Para melhorar a taxa de sucesso da colocação de implantes torna-se necessário compreender a forma como os fatores relacionados com os pacientes, tais como os hábitos tabágicos, influenciam os resultados do tratamento.

Torna-se também necessário conhecer as interações espectáveis entre o prognóstico dos implantes e os hábitos tabágicos para obter dados quantitativos que incluam a possibilidade de riscos associados ao tabaco no prognóstico e no sucesso do tratamento, de forma a analisar o risco existente antes de realizar o tratamento e para substanciar as informações fornecidas aos pacientes (Strietzel e col., 2007).

A realização desta monografia tem como objetivo efetuar uma revisão da literatura mais relevante desde as primeiras publicações que estudaram a relação entre os hábitos tabágicos e o sucesso do tratamento com implantes, tentando compreender como o tabagismo interfere com o prognóstico dos implantes e através de que mecanismos o pode influenciar. Simultaneamente, o trabalho tem como intuito esclarecer o médico dentista acerca dos riscos decorrentes da colocação de implantes em pacientes fumadores.

2. Materiais e Métodos

No âmbito desta revisão narrativa da literatura, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados da Pubmed (www.pubmed.com), Cochrane (www.cochrane.org) e b-on (www.b-on.pt), através da introdução de palavras-chave como: “*smoking*”, “*cigarette smoking*”, “*nicotine*”, “*dental implants*”, “*endosseous implants*”, “*smoking cessation*”.

Após a leitura dos resumos dos artigos obtidos foram selecionados aqueles com maior relevância, publicados entre 1975 e 2012.

A pesquisa foi realizada nas línguas inglesa e portuguesa.

3. Tabaco

3.1. Efeitos do tabaco a nível sistémico

3.1.1. Efeitos do tabaco na saúde em geral

O fumo produzido pelos cigarros possui uma mistura complexa de mais de 4000 componentes químicos, a maioria dos quais é potencialmente tóxica para os tecidos humanos (Pereira e col., 2010). Contém concentrações elevadas de oxidantes e radicais livres (Giannopoulou e col., 1999), é um fator exógeno de stress oxidativo (Block e col., 2002) e tem um papel importante em diversos aspectos da microcirculação (Lehr e col., 2000). Possui ainda um efeito negativo na função endotelial e no crescimento vascular (Baig e col., 2007).

As partículas do fumo do tabaco podem ser absorvidas através da mucosa oral e da pele, inaladas através dos pulmões para a corrente sanguínea, onde atingem o cérebro em apenas alguns minutos (Henemyre e col., 2003).

A nicotina, um dos componentes principais do tabaco, está presente no plasma e na saliva dos fumadores. Tem um elevado potencial de difusão e é um dos componentes mais frequentemente implicado nos efeitos deletérios do tabaco (Pereira e col., 2010). O seu efeito direto nos vasos sanguíneos origina uma vasoconstrição e uma venoconstrição sistémica, diminuindo a perfusão sanguínea e causando hipóxia e isquemia teciduais. Embora a diminuição dos níveis de oxigénio estimule a angiogénese, esta não é suficiente para compensar os efeitos adversos da vasoconstrição (Ma e col., 2011). Inversamente, num estudo realizado por Michaud e colaboradores (2006), o tabaco inibiu a angiogénese através da interferência com o vegF (fator de crescimento endotelial vascular).

Em 1991, Jensen apercebeu-se que a taxa de oxigénio de tecidos subcutâneos lesados diminui rápida e significativamente devido ao tabaco, permanecendo reduzida durante 30 a 50 minutos. Em 1975, Ditenfass avaliou a viscosidade sanguínea em 125 homens fumadores e não-fumadores. Os fumadores apresentaram valores de hematócrito, fibrinogénio e de viscosidade sanguínea significativamente elevados e um aumento na agregação dos eritrócitos e na viscosidade do plasma (Jensen e col. 1991; Michaud e col., 2006; Baig e col., 2007; Al-Hadithy e col. 2012; Kumar e col., 2012).

A nicotina pode ainda estar envolvida na aterosclerose, no crescimento tumoral e na osteoporose (Lehr, 2000; Hapidin e col., 2011).

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado igualmente que os hábitos tabágicos constituem um fator de risco para várias doenças, incluindo neoplasias e patologias cardíacas coronárias (Chassanidis e col., 2012). As patologias não neoplásicas associadas ao tabaco incluem bronquites crônicas, enfisema pulmonar, úlceras gastrointestinais e um aumento significativo do risco de doenças cardiovasculares, desde patologias das artérias periféricas a enfartes do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (Lehr, 2000). O tabaco é o principal fator de risco modificável associado a doenças vasculares isquêmicas e morte prematura nos países desenvolvidos (Michaud e col., 2006).

3.1.2. Efeitos do tabaco no sistema imunitário

Os hábitos tabágicos parecem ser prejudiciais, quer para o sistema imunitário humoral, quer para o celular. A resposta imunitária inicial, ao fumo do tabaco, é mediada pelas células fagocitárias recrutadas para a microcirculação pulmonar (Lehr, 2000). Vários estudos mostraram que os leucócitos polimorfonucleares (PMNs), componentes da primeira linha de defesa na resposta inflamatória, e os macrófagos (M ϕ) vêem a sua função comprometida pelo tabaco. Apresentam uma sensibilidade aumentada aos fatores quimiotáticos, embora sofram uma diminuição da sua mobilidade, um comprometimento da sua atividade fagocitária e migração quimiotática, um atraso na marginação e na diapedese, assim como um comprometimento da agregação dos leucócitos ao endotélio nas vénulas e arteríolas (Noble e Penny, 1975; Bain, 2003; Baig e col., 2007), contribuindo para a diminuição da resistência a inflamações e infeções e comprometendo a cicatrização dos tecidos (Noble e Penny, 1975).

Cada cigarro fumado causa uma resposta do tipo inflamatório no organismo. O tabaco expõe-no a produtos de combustão e a espécies reativas de oxigénio (ROS), entre outros compostos prejudiciais. As ROS podem ser inaladas ou produzidas pelo indivíduo, através da ativação dos neutrófilos polimorfonucleares (PMN) e/ou dos macrófagos (M ϕ), como resposta aos produtos inalados. A interação entre elas e os fosfolípidos (PLs) das membranas celulares resultam na produção de lípidos semelhantes a fatores ativadores de plaquetas (PAF-LL), que induzem a agregação das plaquetas e leucócitos na corrente sanguínea e a interação dos leucócitos com o endotélio (Lehr e col, 2000; Baig e col., 2007). Esta ativação e adesão de leucócitos

circulantes ao endotélio micro e macrovascular, que ocorre antes da lesão aguda ou crônica dos tecidos, é uma característica comum na patogênese da maioria das doenças causadas pelo tabaco. Desta forma, embora a adesão e a migração leucocitária estejam envolvidas na defesa do hospedeiro e na fagocitose, sendo benéficas para a contenção da resposta inflamatória, os leucócitos podem reagir contra o hospedeiro e contribuir para a lesão dos tecidos, causando a diminuição da perfusão capilar, a perda de integridade endotelial e o extravasamento de fluídos e macromoléculas para o espaço intersticial (Lehr, 2000).

Em animais expostos a tabaco, os capilares sanguíneos das áreas, quer centrais, quer periféricas dos pulmões sofreram um estreitamento e a densidade capilar geral dos pulmões diminuiu significativamente. Os autores deste estudo especularam que este estreitamento pode predispor para o sequestro e para a ativação de neutrófilos na microcirculação pulmonar e, portanto, para a libertação de enzimas proteolíticas e a consequente destruição do parênquima pulmonar (Lehr, 2000).

Os estudos sobre as contagens celulares em fumadores têm sido inconsistentes. Alguns estudos observaram apenas um aumento na contagem de neutrófilos (Noble e Penny, 1975; Abel e col., 2005), enquanto outros observaram alterações nos números de linfócitos ou uma combinação de neutrófilos, linfócitos e monócitos (Bain, 2003; Haider e col., 2010; Kumar e col., 2012). No entanto, outros autores apresentam resultados contraditórios ao observarem leucócitos de fumadores com a sua função diminuída (Lehr, 2000).

Num estudo realizado em 2012, Kumar observou que o efeito do tabaco na contagem de células imunitárias não é uniforme, sendo influenciada principalmente pelos hábitos tabágicos presentes. O autor apercebeu-se que a contagem total de leucócitos possui uma associação positiva com a intensidade e a duração dos hábitos tabágicos, tendo esta relação sido também observada por Haider e seus colaboradores, em 2010. Com o aumento da frequência do tabagismo, diminuíram as contagens de linfócitos e eosinófilos presentes no sangue periférico (Kumar e col., 2012).

O mecanismo responsável pelo aumento da contagem de leucócitos associado ao tabagismo não é claro. (Haider e col., 2010; Kumar e col., 2012). Para além da resposta inflamatória induzida pelas partículas do tabaco (Lehr, 2000; Haider e col., 2010), outro mecanismo possível é a indução de leucocitose pela nicotina através de catecolaminas circulantes, uma vez que se observou um aumento dos níveis de certas hormonas

endógenas, tais como a epinefrina e o cortisol, e que se sabe que ambos aumentam a contagem total de leucócitos (Kapoor e col., 2005). O esclarecimento da relação entre o tabaco e as células do sistema imunitário pode permitir uma melhor compreensão da influência do dente no organismo (Haider e col., 2010).

3.1.3. Efeitos do tabaco no tecido ósseo

Tanto em medicina dentária como em ortopedia ou em cirurgia reconstrutiva, têm sido documentados os efeitos deletérios do tabaco na cicatrização óssea (Balatsouka e col., 2005). Alguns autores têm relacionado o atraso na união de topos ósseos em fracturas ósseas com os hábitos tabágicos dos seus pacientes e vários estudos laboratoriais obtiveram resultados semelhantes em animais (Chassanidis e col., 2012). Outros estudos têm obtido indícios de relação entre os hábitos tabágicos e atrasos na cicatrização óssea, na formação do calo ósseo (Rothem e col., 2009), infecções, osteomielite e risco de fratura. Embora o efeito do tabaco seja, em parte, atribuído à vasoconstrição, os eventos moleculares e, nomeadamente, o seu efeito nos fatores de crescimento responsáveis pela linhagem osteogénica, tais como as proteínas morfogenéticas ósseas, ainda não é conhecido (Chassanidis e col., 2012).

Na literatura, vários estudos sugerem que a nicotina é uma das substâncias presentes no tabaco mais prejudiciais para a cicatrização óssea (Gotfredsen e col., 2009). uma vez que tem efeito direto no metabolismo ósseo, influenciando o seu processo de remodelação (Fang e col., 1991; Ramp e col., 1991; Yuhara e col., 1999; Theiss e col., 2000; Walker e col., 2001; Tanaka e col., 2005; Katono e col., 2006; Pereira e col., 2010). Num estudo de Tanaka e colaboradores em 2005, a nicotina foi considerada o componente do tabaco responsável pela supressão da osteogénese, ao diminuir a produção de fosfatase alcalina e de colagénio do tipo I pelos osteoblastos. Outros estudos indicam que este composto induz a reabsorção óssea, quer através da estimulação dos osteoclastos (Henemyre e col., 2003) quer através da produção de interleucina-1, uma citocina de reabsorção óssea (Norazlina e col., 2004). Ao ativar a transcrição nuclear do fator kB, interfere com a diferenciação dos osteoclastos. Outro agente oxidante, o nitrilotriacetato férrico (Fe-NTA) afeta o metabolismo ósseo, ao suprimir o crescimento e aumentar o número de citocinas responsáveis pela reabsorção óssea (IL-1, IL-6) (Hapidin e col., 2011). Estes estudos sugerem que a nicotina tem, não só um papel inibidor mas também regulador na remodelação óssea (Hapidin e col.,

2011).

3.2. Efeitos do tabaco ao nível da cavidade oral

3.2.1. Efeitos do tabaco na cicatrização dos tecidos moles

A cicatrização é um processo sequencial muito organizado. A interferência do tabaco nesta sequência tem sido amplamente descrita, quer na literatura do âmbito da medicina dentária quer no da medicina geral (Sverutz e col., 2008).

Na sua prática clínica, alguns autores têm observado uma relação entre os hábitos tabágicos dos seus pacientes e a ocorrência de alterações na sua cicatrização pós cirúrgica, tais como atrasos, deiscências e o desenvolvimento de infecções (Jones e Triplett, 1992; Bain, 2003). Os subprodutos tóxicos do tabaco como a nicotina, o monóxido de carbono e o cianeto de hidrogénio têm sido considerados fatores de risco para estas complicações (Kan e col., 1999; Bain, 2003; Vasconcelos e col., 2004; Sverutz e col., 2008). Para além de exercerem um efeito direto nos tecidos expostos, parecem ter efeitos agudos e crónicos a nível sistémico (Jones e Triplett, 1992, Balshe e col., 2008).

Um dos componentes do tabaco, o monóxido de carbono, inibe por competição a ligação do oxigénio aos eritrócitos, reduzindo a quantidade de oxigénio transportado para os tecidos gengival e ósseo (Vasconcelos e col., 2004; Sánchez-Perez e col., 2007). Desta forma, os níveis de hemoglobina e de hemoglobina carboxilada aumentam progressivamente em pacientes fumadores, de forma proporcional ao número de cigarros consumidos por dia (Kumar e col., 2012).

Mosely e seus colaboradores observaram a inibição da cicatrização pela nicotina num modelo de pavilhão auricular de ratos (Balshe e col., 2008). Os seus resultados corroboram as descobertas de um estudo anterior em que se observou uma diminuição da cicatrização em lesões nas mãos de pacientes fumadores (Balshe e col., 2008). Num estudo com 146 pacientes submetidos a cirurgia ortopédica, acompanhados durante 4 anos, 6 fumadores (30%) sofreram atrasos na união dos bordos ósseos não havendo nenhuma ocorrência nos pacientes não fumadores. O tabaco compromete ainda a cicatrização de úlceras duodenais e aumenta as complicações em cirurgia plástica, ortopédica e vascular (Bain, 2003).

Alguns estudos observaram que a nicotina libertada sistemicamente inibe a expressão de certos genes. Num estudo em que se realizaram enxertos de osso autógeno em ratos observou-se que a nicotina inibiu a expressão dos genes responsáveis pela

produção da proteína morfogenética do osso (BMP-2), do fator básico de crescimento dos fibroblastos, do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e do colagénio do tipo I e II (Col-I e Col-II) (Theiss e col. 2000; Vervaeke e col., 2012).

No entanto um estudo *in vitro* realizado por Jacobi e os seus colaboradores em 2002 demonstrou que a nicotina isolada não tem a capacidade de inibir a cicatrização (Gotfredsen e col., 2009). A nicotina tem ainda de estar presente numa concentração doze vezes superior à do extracto de tabaco para induzir uma redução equivalente na síntese de colagénio (Gotfredsen e col., 2009).

O tabaco induz a libertação de noradrenalina a partir de terminais axónicos adrenérgicos no organismo de pacientes voluntários. A taxa de oxigénio subcutâneo cai rápida e significativamente e permanece baixa durante 30 a 50 minutos. Em células endoteliais de veias do cordão umbilical humano, o fumo do tabaco inibe o fator de crescimento endotelial (vegF) (Al Hadity e col., 2012).

Ao nível da cavidade oral, tem-se vindo a observar que os fumadores apresentam uma resposta cicatricial menos favorável após cirurgias mucogengivais (Bain, 2003; Levin e col., 2005; Sverutz e col., 2008) e alisamentos radiculares, quer em termos da redução da profundidade de sondagem quer em termos de ganho de inserção clínica, de forma estatisticamente relevante em locais que inicialmente apresentavam bolsas profundas (Bain, 2003; Sverutz e col., 2008).

Jones e Triplett estudaram a relação entre os hábitos tabágicos e o comprometimento da cicatrização intra-oral na colocação de implantes. Estudaram fumadores ativos e observaram que 80% dos pacientes envolvidos apresentaram atrasos na cicatrização (Balshe e col., 2008).

Vários autores descreveram ainda o efeito do tabaco na cicatrização após cirurgias de exodontia de terceiros molares. Dentro destes estudos um descreveu que nos pacientes fumadores ocorreram osteítes localizadas em 12% dos locais dos locais de extracção comparando com 2,6% nos não fumadores. Para pacientes que admitiram fumar no dia da cirurgia, este valor aumentou para 40%. Já Larsen referiu que as osteítes alveolares se desenvolviam em 10% dos locais em não fumadores comparando com 44% em fumadores. A percentagem de infeções que implicaram a hospitalização após a extração de terceiros molares é também maior em fumadores (cerca de 69% comparando com 31% em não fumadores) (Lambert e col., 2000).

A absorção local de nicotina através da mucosa oral parece alterar a síntese de proteínas celulares (Sánchez-Pérez e col., 2007) e inclusive ter um efeito citotóxico nos fibroblastos gengivais (Baig e col., 2007), alterando a sua capacidade de adesão e proliferação, o que prejudica a manutenção, integridade e remodelação do tecido conjuntivo da mucosa oral (Baig e col., 2007). A nicotina interfere assim com a cicatrização e/ou exacerba a doença periodontal, o que pode ser significativo durante os primeiros estádios de reparação do leito implantar (Bain e col., 1993; Sánchez-Pérez e col., 2007).

Estas alterações tornam-se relevantes nos procedimentos relacionados com a colocação de implantes, em que uma correta cicatrização é essencial para o seu sucesso (Levin e col., 2005).

3.2.2. Efeitos do tabaco no periodonto

A primeira associação positiva estabelecida entre uma patologia periodontal (a gengivite ulcerativa necrosante) e os hábitos tabágicos data de há mais de 4 décadas (Luzzi e col., 2007). Atualmente, várias revisões da literatura indicam o tabaco como sendo um dos fatores de risco associados ao paciente, com maior relevância no desenvolvimento e na progressão da doença periodontal crónica (Haesman e col., 2006; Strietzel e col., 2007), sendo que cerca de 40% dos casos desta patologia podem ser atribuídos aos hábitos tabágicos (Haesman e col., 2006).

Vários estudos revelam que os indivíduos fumadores apresentam uma maior prevalência e severidade de periodontite, relativamente a pacientes sem hábitos tabágicos (Lambert e col., 2000). Preber e os seus colaboradores (1995) calcularam o risco de desenvolver uma doença periodontal severa em fumadores e obtiveram uma probabilidade 2,1 a 2,4 vezes maior nestes pacientes do que nos não fumadores (Lambert, e col., 2000). No entanto, este valor varia consoante os estudos. De facto, a revisão da literatura realizada por Haesman e seus colaboradores em 2006 aponta para um risco 2 a 6 vezes maior, semelhante ao que obtiveram Dastoor e seus colaboradores em 2007, com um risco 2 a 5 vezes mais elevado (Lambert, e col., 2000).

Embora não estejam completamente elucidados, os mecanismos responsáveis pelo aumento do risco têm sido sugeridos por numerosos autores, que estudaram os efeitos do tabaco nos tecidos periodontais do hospedeiro (Strietzel e col., 2007). A

patogênese tem sido atribuída a alterações na microflora e na resposta imunológica (Johnson e col., 2001).

Uma das hipóteses consideradas aponta para que a já descrita vasoconstrição periférica da microvascularização gengival causada por doses reduzidas e crônicas de nicotina possa ser seletiva para microrganismos anaeróbios periodontais (Bergström e Eliasson, 2004). O tabaco pode, desta forma, aumentar a prevalência das espécies mais patogênicas, pertencentes aos complexos laranja e vermelho descritos por Socransky e Haffajee em 2001, assim como dos patogênicos putativos *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythensis* (Haesman e col., 2006; Bergström e Eliasson., 2004).

Outra hipótese considerada, um pouco controversa, é que o tabaco interfere com a acumulação natural de placa bacteriana nas superfícies dentárias, alterando o processo de formação da placa bacteriana (Luzzi e col., 2007).

No entanto, Johnson e seus colaboradores (2001) consideram que existem mais indícios do efeito nefasto do tabaco na resposta do hospedeiro do que na alteração da flora. Estes incluem a alteração da função dos neutrófilos, a inibição do desenvolvimento dos fibroblastos, da produção de anticorpos, de fibronectina e de colagénio e a destruição de fibras de colagénio (Johnson e col., 2001; Henemyre e col., 2003; Strietzel e col., 2007). Um estudo *in vitro* com células expostas a nicotina observou ainda uma diminuição no seu crescimento, no conteúdo proteico, alterações nas membranas e a sua vacuolização (Henemyre e col., 2003).

Os efeitos locais e sistêmicos do tabaco são dependentes da dose, ou seja, quantos mais cigarros fumados diariamente e maior a duração do hábito, maior a severidade das suas consequências ao nível do periodonto (Dastoor e col., 2007; Luzzi e col., 2007). Clinicamente, os indivíduos fumadores apresentam uma maior prevalência e severidade de perda de inserção clínica, de recessão gengival, de localizações com bolsas periodontais profundas, de defeitos ósseos verticais e de perda óssea marginal, para além de contagens aumentadas de microrganismos periodontais putativos do que indivíduos não fumadores (Johnson e col., 2001; Dastoor e col., 2007; Luzzi e col., 2007). Desta forma, paciente fumadores e com doença periodontal, possuem uma maior predisposição para uma destruição periodontal severa (Luzzi e col., 2007), uma resposta menos favorável aos tratamentos cirúrgico e não-cirúrgico e uma maior probabilidade de recorrência de periodontite (Johnson e col., 2001; Luzzi e col., 2007).

Quanto maior o período de observação, maiores se tornam as diferenças perante o tratamento. Em 1990, Preber e Bergström concluíram que os pacientes não fumadores apresentavam reduções significativamente maiores na profundidade de sondagem um ano após o tratamento cirúrgico do que os fumadores (Luzzi e col., 2007). No entanto, os resultados indicam que a progressão da doença periodontal abranda em pacientes que cessaram de fumar e que estes apresentam uma resposta ao tratamento periodontal semelhante à dos pacientes não fumadores (Johnson e col., 2001).

4. Implantes dentários e tabaco

Os fatores de risco para o insucesso de implantes podem ser divididos em duas categorias. A primeira inclui os fatores relacionados com a técnica cirúrgica, o tipo e a localização dos implantes, o tempo decorrido entre a extração e a colocação do implante entre esta e a aplicação de carga. O segundo grupo inclui os fatores relacionados com as características do paciente tais como a diabetes não controlada, o alcoolismo e os hábitos tabágicos (Sverutz e col., 2008).

Até ao ano de 1991, a perda de implantes era geralmente associada a uma má técnica cirúrgica (infecção, sobreaquecimento do osso e sobre-instrumentação), a um mau desenho da reabilitação protética, a um mau planeamento (sobrecarga, falta de passividade das estruturas) ou fatores relacionados com o paciente (quantidade de osso limitada, má higiene oral e bruxismo). Estes fatores eram baseados principalmente em observações clínicas ou em extrapolações (Levin e col., 2005).

Na tentativa de avaliar os possíveis fatores de risco que contribuem para a perda de implantes, Bain e Moy realizaram um estudo retrospectivo de 2194 implantes do sistema Brånemark® colocados por só um cirurgião, entre 1984 e 1991. Os fatores considerados incluíam o comprimento e a localização dos implantes, diabetes, medicação de natureza esteróide, a idade, o género, a curva de aprendizagem e o tabagismo. Rapidamente se aperceberam que, de todos os fatores considerados, o tabaco tinha o papel mais importante no insucesso dos implantes. Os resultados apontaram para uma taxa de insucesso de 4,76% em não fumadores contra 11,3% em fumadores ($P > 0,01$). A qualidade óssea não foi considerada no estudo uma vez que os dados remontam a 1984 e a classificação óssea de Lekholm e Zarb só passou a ser usada rotineiramente a partir do final de 1986 (Levin e col., 2005).

Para além do tabaco estar relacionado com uma maior incidência de complicações após a colocação de implantes, Levin e seus colaboradores observaram, em 2005, que os pacientes fumadores têm uma maior incidência de complicações pós-operatórias após a realização de enxertos ósseos. A influência do tabaco foi menor em cirurgias de elevação do seio maxilar. Kan e seus colaboradores (1999) observaram o efeito do tabaco no sucesso de implantes em enxertos do seio maxilar e obtiveram uma taxa cumulativa de sucesso maior em pacientes não fumadores do que em fumadores. No entanto não ocorreram nenhuma complicações com os enxertos, ao contrário do estudo realizado por Levin e col. Estes últimos, num estudo de 2005 indicaram que existe uma taxa de complicações de 23,1% em enxertos ósseos colocados em não fumadores, enquanto que este número ascende para 50% em pacientes fumadores. Observaram-se complicações major num terço das operações realizadas em fumadores, contra 7,7% em não fumadores ($P=0,04$) (Levin e col., 2005).

Em 2003, McDermott e seus colaboradores, concluíram que a taxa de insucesso dos implantes é o dobro em fumadores do que em não fumadores. Os autores observaram que fumar na altura da colocação dos implantes, em cirurgias reconstrutivas e em implantes com carga imediata, encontra-se estatisticamente associado a um aumento do risco de ocorrência de complicações (McDermott e col., 2003).

Outros autores confirmaram estes resultados (Jones e Triplett, 1992; DeBruyn e Collaert, 1994; Vasconcelos e col., 2004). DeBruyn e Collaert (1994) limitaram o seu estudo ao momento da colocação do implante para evitar a colocação da carga, a higiene oral e outros fatores, identificaram uma taxa de 9% de insucesso na maxila de fumadores contra 1% em não fumadores (Bain, 2003).

Uma meta-análise realizada por Stietzel e seus colaboradores em 2007 revelou que existe um risco aumentado para a perda de implantes em fumadores quando comparado com não fumadores, o que se verifica considerando o OR (odds ratio) de 2,4 nos estudos que fornecem dados relativos aos implantes e de 2,6 nos que fornecem os dados relativos aos pacientes. Considerando os períodos de observação, o risco é de 2,8 após um ano, diminuindo para 2,3 após 5 anos, o que indica que existe um maior risco de perda precoce do que tardia. No entanto, o risco continua significativamente alto, mesmo após 5 anos.

Curiosamente, Sverutz e seus colaboradores (2008) não encontraram diferenças estatísticas significativas na perda precoce de implantes em pacientes fumadores e não

fumadores, concluindo que o tabaco não constitui um fator de risco para a perda precoce de implantes (Sverutz e col., 2008).

As revisões da literatura analisadas na revisão sistemática também realizada por Strietzel e seus colaboradores confirmam que o tabaco é um dos fatores de risco para a perda de implantes, uma vez que vários estudos comprovam que o tabaco está associado a maiores taxas de insucesso, complicações de natureza biológica e alterações nos tecidos peri-implantares (Strietzel e col., 2007).

4.1. Efeitos do tabaco na osteointegração dos implantes dentários

De acordo com Zarb e Albrektsson (1991), a osteointegração é o processo no qual se consegue uma fixação rígida clinicamente assintomática e estável entre materiais aloplásticos submetidos a cargas funcionais e tecido de suporte. De forma a poder ser aplicada uma carga funcional, o implante deve estar osteointegrado no tecido ósseo. Para tal, é necessário obter um contacto íntimo entre o tecido ósseo receptor e a superfície do implante (Ciocan e col., 2010).

A colocação de um implante no osso pode ser comparada com o processo de cicatrização de uma fractura. A cicatrização começa com a formação de um coágulo sanguíneo entre o osso remanescente e a superfície do implante. Dependendo do ambiente e da mobilidade relativa da interface entre o osso e o implante, as células pluripotenciais mesenquimatosas diferenciam-se quer em fibroblastos, conduzindo à formação de tecido cicatricial, quer em osteoblastos secretores, capazes de produzir uma matriz calcificada extracelular à superfície do implante e a conseguinte formação de osso (Berghlund e col., 1976; Davies, 1998). O sucesso dos implantes depende numa primeira fase do mecanismo de cicatrização e na capacidade de remodelação do osso alveolar no sentido de estabilizar o implante no osso recém formado (Yamano e col., 2010).

A perda precoce de um implante ocorre normalmente devido à formação pós-operatória de tecido fibroso entre o osso e a superfície do implante, em vez de um contacto íntimo entre eles. Uma grande variedade de fatores pode causar esta alteração da cicatrização (Sverutz e col., 2008).

O efeito prejudicial do tabaco na cicatrização dos tecidos devido ao comprometimento da revascularização pode comprometer a cicatrização óssea após a colocação de um implante, podendo inclusive diminuir a taxa de sucesso dos mesmos

(Vervaeke e col., 2012). Assim, Yamano e seus colaboradores, num estudo em que colocaram implantes de titânio no fêmur de ratos em 2010, observaram que a nicotina inibe a expressão dos genes relacionados com a formação da matriz óssea, que normalmente permite uma correta cicatrização óssea ao redor dos implantes numa fase tardia, refletindo-se numa diferença significativa na osteointegração entre pacientes fumadores e não fumadores. Os seus resultados corroboram os de outros autores que concluíram que o tabaco reduz a osteogénese em torno de implantes (Hultin e col., 2000; Vasconcelos e col., 2004; Pereira e col., 2008; Soares e col., 2010).

Da mesma forma, Kan e seus colaboradores, em 1999, afirmaram que o tabaco é prejudicial para o sucesso de implantes osteointegrados colocados em enxertos do seio maxilar (Levin e col., 2005).

Inversamente, num estudo realizado por Balatsouka e seus colaboradores (2005a), não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas a curto prazo (duas a quatro semanas) nas medições histomorfométricas da cicatrização óssea e da osteointegração entre um grupo exposto à nicotina e um grupo de controlo. O primeiro parâmetro medido foi o contacto osso-implante (BIC), que corresponde à fração de osso mineralizado em contacto direto com a superfície do implante. De seguida mediram a densidade óssea em torno do implante (BD-i) e a densidade óssea no centro do leito ósseo. Concluíram que a nicotina não é a única responsável pelo comprometimento da cicatrização óssea após a colocação de implantes de titânio em coelhos (Balatsouka e col., 2005a).

Os autores sugeriram que os resultados divergentes relativamente a estudos anteriores podem dever-se a uma dose demasiado baixa de nicotina para exercer efeitos sobre a cicatrização óssea. Num estudo subsequente, Balatsouka e seus colaboradores observaram o efeito de uma dose elevada de nicotina sistémica (6µg/kg/min contra 3µg/kg/min). Demonstraram que esta não altera a osteointegração, a estabilidade implantar nem a ancoragem. Os resultados foram obtidos através do estudo histomorfométrico, da análise da frequência de ressonância (RFA) e do teste do torque inverso (RMT), respetivamente (Balatsouka e col., 2005b).

Os resultados são concordantes com o estudo de Nociti e seus colaboradores realizado em 2002. Realizaram injeções subcutâneas de nicotina em coelhos, durante 42 dias e não obtiveram diferenças significativas na dimensão da BIC nem da BD-i, quando comparadas com as de grupos de controlo (Nociti e col., 2002). Também

Gotfredsen e seus colaboradores, em 2009, concluíram que a exposição a longo prazo à nicotina não compromete a cicatrização óssea nem a osteointegração de implantes. Os autores sugeriram então a hipótese segundo a qual a nicotina pode não ser o componente do tabaco mais nocivo para a cicatrização óssea. O impacto negativo dos hábitos tabágicos no sucesso de implantes obtido em vários estudos anteriores pode estar relacionado com vários outros componentes (Gotfredsen e col., 2009).

Assim, César-Neto e seus colaboradores (2003) analisaram o efeito da administração de nicotina e da inalação de fumo produzido pelos cigarros em ratos. O último influenciou de forma negativa o BIC e a densidade óssea entre as espiras dos implantes. A nicotina alterou negativamente o osso entre as trabéculas ósseas na zona correspondente ao compartimento medular da tíbia dos ratos. Sugeriram igualmente que o impacto negativo do tabaco no sucesso dos implantes pode estar relacionado com mais do que uma molécula presente no tabaco e a nicotina parece contribuir apenas parcialmente, em especial ao nível do osso trabecular (César-Neto e col., 2003).

É interessante notar que os estudos que investigam a influência da nicotina na osteointegração de implantes de titânio em modelos animais não encontraram efeitos significativos na cicatrização óssea adjacente aos implantes nas condições usadas (Nociti e col. 2002; Stefani e col. 2002; César-Neto e col. 2003; Balatsouka e col. 2005a; Balatsouka e col. 2005b), o que sugere um papel menor dos efeitos adversos sistémicos. Por outro lado, alguns casos clínicos indicam que a exposição dos tecidos peri-implantares ao fumo do tabaco é o principal fator por detrás da elevada taxa de insucessos em fumadores (Haas e col. 1996; Lambert e col. 2000; Pereira e col., 2008).

Em 2010, Pereira e seus colaboradores estudaram os mecanismos pelos quais os componentes do tabaco conseguem influenciar de forma direta a osteointegração de implantes. Para além dos fluidos orais dos fumadores conterem grandes quantidades de compostos do tabaco, existem fatores locais que podem favorecer a presença destas substâncias na interface osso/implante. Estudos experimentais mostraram que o epitélio juncional peri-implante, embora estrutural e funcionalmente idêntico ao epitélio juncional junto aos dentes naturais, possuem um maior nível de permeabilidade para substâncias exógenas. Para além disso, a difusão tecidual é favorecida pelo gradiente de concentração e também pelo aumento da permeabilidade celular promovida pelo fumo do tabaco e pela nicotina. Outro fator possível é a penetração dos fluidos salivares na mucosa peri-implantar no nível correspondente à posição da fenda entre o implante e

o pilar em sistemas de implantes com pilares aparafusados. Na maioria dos sistemas de implantes a fenda posiciona-se ao nível da crista do osso alveolar, o que torna a interface osso/implante mais susceptível ao efeito direto das substâncias presentes nos fluidos orais (Pereira e col., 2010).

4.1.1. Efeitos do tabaco no tecido ósseo peri-implantar

Em 2000, Hultin e colaboradores, sugeriram que a perda óssea marginal em implantes pode estar relacionada com fatores associados aos pacientes, tais como a sua resposta inflamatória e os seus hábitos tabágicos (Hultin e col., 2000).

Nessa óptica, num estudo realizado ao longo de 10 anos, Lindquist e seus colaboradores (1997) estudaram próteses sobre implantes mandibulares. Os autores aperceberam-se que a perda óssea marginal foi maior em pacientes fumadores do que em não fumadores e que existia uma relação com o número de cigarros fumados. O fumadores com uma má higiene oral apresentaram uma maior perda óssea ao redor dos implantes do que os pacientes com uma boa higiene oral. No entanto, nos pacientes que não fumavam, a higiene oral não teve efeitos significativos. A análise das variáveis estudadas indicou o tabaco como o fator mais relevante, de entre os analisados, para a perda óssea peri-implantar (Bain, 2003).

Da mesma forma, vários estudos indicam que os hábitos tabágicos aumentam a taxa de perda óssea peri-implantar, nomeadamente por mesial e distal do implante, relativamente ao que ocorre em pacientes não-fumadores (Haas e col., 1996; Levin e col., 2005; Nitzan e col., 2005; DeLuca e col., 2006; Vervaeke e col., 2012).

Para corroborar esta hipótese, Vervaeke e seus colaboradores realizaram, em 2012, um levantamento dos estudos que compararam a perda óssea marginal em pacientes fumadores e não-fumadores. Dos 16 estudos analisados, 15 obtiveram diferenças significativas entre os dois tipos de pacientes. Os autores realçam que 7 não apresentaram valores separados para os fumadores e os não fumadores mas referiram que foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos (Vervaeke e col., 2012).

O estudo de Levin e seus colaboradores, em 2005, mostrou ainda que a maxila é mais sensível do que a mandíbula à perda óssea peri-implantar quando exposta ao tabaco, tal como aconteceu no estudo realizado por Nitzan e seus colaboradores em 2005. Adicionalmente, aperceberam-se que os fumadores ditos severos (> 10 cigarros

por dia) têm uma maior perda óssea marginal do que os outros fumadores (Levin e col., 2005).

Contudo, a maioria dos estudos referidos limita a sua observação à fase que segue a aplicação de carga nos implantes, pelo que se encontra pior documentado o efeito do tabaco antes desta fase. Pode ser relevante notar que DeLuca e seus colaboradores (2006) observaram que o tabagismo não predispôs os pacientes envolvidos no seu estudo para a perda óssea marginal na parte dos procedimentos, que precede a aplicação da carga nos implantes.

4.1.2. Efeitos do tabaco nos tecidos moles peri-implantes

O tabaco é considerado um fator de susceptibilidade importante no desenvolvimento de peri-implantite (Pereira e col., 2010). Esta patologia corresponde à formação de bolsas profundas na mucosa adjacente aos implantes, inflamação dos tecidos peri-implantares e um aumento da reabsorção óssea em redor do implante. A peri-implantite, quando não tratada, pode evoluir para a perda do implante (Sham e col., 2003). Alguns estudos sugerem que a exposição local dos tecidos peri-implantares aos componentes do tabaco é um fator relevante para a maior prevalência de insucessos encontrada em pacientes fumadores (Haas e col., 1996; Pereira e col., 2010).

As complicações inflamatórias peri-implantares dos tecidos moles associadas aos hábitos tabágicos foram analisadas por cinco estudos retrospectivos e dois estudos prospectivos, incluídos na revisão sistemática elaborada por Strietzel e seus colaboradores, revelando um aumento do risco de insucesso em pacientes que desenvolvem complicações nos tecidos moles peri-implantares (Strietzel e col., 2007). Na revisão sistemática, consideraram-se parâmetros peri-implantares uma vez que existe uma relação entre o estado da mucosa peri-implantar, o nível ósseo peri-implantar e o prognóstico do implante. A revisão inclui estudos que investigaram os tecidos moles periodontais e a qualidade e componentes do fluído crevicular peri-implantar, revelando um risco significativamente aumentado para complicações de natureza inflamatória nos tecidos peri-implantares em pacientes comprometidos periodontalmente (Strietzel e col., 2007). De forma semelhante ao que ocorre nos tecidos periodontais, o tabaco possui efeitos adversos na saúde dos tecidos peri-implantares. Os pacientes fumadores possuem um pior índice gengival, a maior média de profundidade de sondagem, um maior grau de inflamação na mucosa peri-implantar e, tal como referido anteriormente,

sofrem de reabsorção do osso marginal por mesial e por distal dos implantes do que os pacientes não fumadores (Lambert e col., 2000).

Embora os efeitos secundários do tabaco nos tecidos moles peri-implantares possam não estar ainda completamente esclarecidos, pode-se esperar um aumento do risco de desenvolver inflamação peri-implantar, entre outras causas devido ao efeito de vasoconstrição associado ao tabagismo ao nível da circulação gengival (Sham e col., 2003) e à diminuição significativa da atividade da elastase dos neutrófilos nos fumadores, o que pode resultar numa reduzida reação inflamatória em pacientes fumadores. Estes efeitos parecem moderar a reação inflamatória peri-implantar, enquanto que certos biomarcadores para a perda precoce de osso peri-implantar, tais como a piridinolina ou a b-glucuronidase se encontram significativamente aumentadas em situações de peri-implantite (Lambert e col., 2000).

Os tecidos peri-implantares expostos ao fumo do tabaco são mais susceptíveis aos danos irreversíveis do que os tecidos livres dessa agressão. Os níveis elevados de componentes do tabaco detetados nos fluídos orais dos fumadores e de vários fatores locais que favorecem a presença destas substâncias na interface entre o osso e o implante (Pereira e col., 2010). O tabagismo, após a colocação dos implantes, causa uma redução significativa na capacidade de adaptação do osso e dos tecidos periodontais, ao longo do tempo, em qualquer estágio do tratamento (Lambert e col., 2000).

Um controlo regular dos pacientes fumadores que se encontrem a ser tratados em Implantologia, é essencial para uma deteção precoce das complicações associadas aos implantes (Strietzel e col., 2007).

4.2. Efeitos do tabaco no sucesso dos implantes consoante vários fatores

É complexo determinar os efeitos adversos do tabaco no prognóstico dos implantes apenas com base na perda dos mesmos. Certos fatores específicos tais como o tipo de implante, os materiais que os constituem e a sua localização, podem ser tidos em conta e comparados entre pacientes fumadores e não fumadores. Estes fatores, relacionados com as complicações clínicas podem permitir uma avaliação mais precisa da taxa de sucesso dos implantes (Levin e col., 2005).

4.2.1. Hábitos tabágicos

A relação entre o número de cigarros fumados pelos pacientes e o sucesso do tratamento com implantes tem sido estudada por diversos autores. O número de cigarros fumados por dia e os anos de duração dos hábitos tabágicos têm sido associados a uma incidência significativamente maior de complicações e de perda de implantes (Lindquist e col., 1997; Balatsouka e col., 2005; Levin e col., 2005; DeLuca e col., 2006;).

Num estudo de Schwartz-Arad e seus colaboradores (2002), os pacientes fumadores foram divididos em dois subgrupos de acordo com o número de cigarros fumados por dia (fumadores moderados < 10, fumadores severos >10) e a duração dos hábitos tabágicos (fumadores moderados < 10 anos, fumadores severos > 10 anos). Os autores do estudo observaram um aumento significativo na taxa de perda de implantes conforme aumentava o número de anos de hábitos tabágicos (Schwartz-Arad e col., 2002).

Por sua vez, Levin e seus colaboradores, em 2005, analisaram a influência dos hábitos tabágicos sobre a perda óssea marginal. Na maxila, os fumadores severos (>10 cigarros por dia) apresentaram uma maior taxa de perda óssea, seguidos dos fumadores moderados (>10 cigarros por dia) e dos não-fumadores. Na mandíbula, obtiveram-se resultados diferentes entre fumadores severos e moderados, sendo que ambos apresentavam uma maior taxa de perda óssea marginal do que os não fumadores (Levin e col., 2005).

Griuca e seus colaboradores (2004) observaram pacientes que tinham sido sujeitos à colocação de implantes 8 anos antes; 29% destes pacientes eram fumadores severos e leves. Num período de 7 anos, os implantes colocados em fumadores severos apresentaram uma perda de contacto entre o osso e o implante significativamente maior do que os implantes de fumadores leves ou de não fumadores (Griuca e col., 2004).

Em 2006, DeLuca e seus colaboradores observaram que os pacientes envolvidos no seu estudo, fumadores na altura da colocação dos implantes e os que tinham história de hábitos tabágicos apresentavam um risco significativamente maior de perder os implantes colocados, quando comparado com o risco dos não fumadores. Os pacientes com história de hábitos tabágicos apresentavam o dobro de casos de insucesso e possuem um risco 1,91 vezes maior de apresentar uma perda tardia de implantes do que pacientes que nunca fumaram ou que fumaram 25 cigarros por ano. Uma vez que um passado de hábitos tabágicos não aumentou a incidência de perda precoce dos implantes, os autores do estudo assumiram que este não interfere com o processo de cicatrização envolvido na osteointegração. Pelo contrário, a história de hábitos tabágicos parece estar associada a uma dificuldade em manter a osteointegração estabelecida (DeLuca e col., 2006).

Sánchez-Perez e seus colaboradores (2007) encontraram uma maior incidência de complicações conforme se aumentava o número de cigarros fumados (9,1% fumadores leves, 12% nos fumadores moderados, 30,8% em fumadores severos, contra 1,4% em não fumadores). No entanto, notaram que os fumadores severos possuem um risco muito maior do que as restantes categorias. O risco destes pacientes perderem os implantes ao fim de 5 anos é de 31,1%. Segundo os autores, este resultado implica que a morbilidade destes pacientes seja tida em conta aquando da decisão do plano de tratamento (Sánchez-Perez e col., 2007).

Num estudo realizado em 2003, Feloutzis e seus colaboradores concluíram que os pacientes fumadores severos (=20 cigarros por dia) que possuem um polimorfismo funcionalmente significativo no complexo génico que codifica a IL-1, apresentam um risco aumentado de perda óssea peri-implantar após a reabilitação protética e durante a fase de suporte periodontal, relativamente aos fumadores moderados (5 a 19 cigarros por dia), antigos fumadores (cessaram de fumar há mais de 5 anos) e não fumadores. (Feloutzis e col., 2003).

Curiosamente, em 1999, Kan e seus colaboradores realizaram um estudo em que obtiveram o mesmo número de insucessos nos dois grupos classificados consoante o nível de consumo de tabaco (<15 cigarros/dia contra > 15 cigarros/dia).

A classificação dos hábitos tabágicos dos pacientes, no âmbito do estudo dos efeitos do tabaco no sucesso dos tratamentos realizados com implantes parece diferir entre médicos dentistas. Efetivamente, alguns estudos não consideram o tipo de tabaco ou o número de cigarros fumados por dia pelos pacientes. Outros classificam os fumadores como severos ou leves com base na quantidade: os pacientes que fumam até 10 cigarros por dia ou menos de 20, consoante os estudos, podem ser considerados fumadores leves, enquanto que pacientes que fumam 10 ou 20 cigarros por dia podem ser considerados fumadores severos (Griuca e col., 2004).

No entanto, alguns autores defendem que é necessária a identificação dos pacientes fumadores através da realização de questionários de forma rotineira (Sveirutz e col., 2007) e informar os pacientes fumadores severos que, a longo prazo possuem um risco ligeiramente maior de perda de implante tardia e são mais susceptíveis à perda óssea marginal ao longo do tempo, independentemente dos seus hábitos tabágicos aquando da colocação dos implantes (DeLuca e col., 2006).

4.2.2. Tipos de implantes

O desenho e a superfície dos implantes utilizados para a reabilitação protética são importantes para permitir a fixação e a ausência de movimentos relativos durante as fases iniciais do desenvolvimento da interface dos implantes com o tecido ósseo. Os osteoblastos reagem de forma diferente perante a topografia de superfície dos implantes,

assim como a diferentes escalas nas dimensões das irregularidades das superfícies, sendo que estas melhoram as suas propriedades de osteointegração. Este fenómeno tem sido muito observado em animais experimentais e em estudos clínicos (Hefti e col., 2010).

Os estudos mais antigos que investigavam a relação entre o tabagismo e a colocação de implantes utilizaram essencialmente implantes de superfície lisa. No entanto, Balshe e seus colaboradores (2008) concluíram que o tabagismo constitui um fator de risco para o sucesso dos implantes apenas em implantes de superfície lisa. Assim, os implantes mais utilizados atualmente são os de superfície irregular. Estas superfícies podem ser criadas de variadas formas através do tratamento com ácido, do jacteamo com dióxido de titânio ou óxido de alumínio, através da oxidação ou do jacteamo com titânio liquefeito, de forma a criar a irregularidade desejada (Balshe e col., 2008).

Alguns autores estudaram os efeitos do tabagismo no sucesso de implantes de superfície rugosa. Os resultados dos estudos não demonstraram nenhum risco associado ao tabaco para o sucesso dos implantes. No entanto, Balshe e seus colaboradores consideram que estes estudos foram de curta duração e incluíram um número relativamente reduzido de pacientes e implantes (Balshe e col., 2008).

De facto, vários investigadores observaram que a superfície irregular dos implantes constitui um fator relevante para o sucesso dos implantes. Feldman e seus colaboradores (2004) notaram, ao fim de cinco anos após a sua colocação na maxila, uma diferença de 9% na taxa de sucesso de implantes curtos de superfície maquinada (86,8%) e de implantes curtos de superfície tratada com dois ácidos (95,8%) (Hinode e col., 2010).

Bain avaliou a influência do tabaco na osteointegração e na longevidade de implantes de titânio maquinados e tratados com ácido. No total foram colocados 492 implantes maquinados e 397 implantes tratados com ácido em pacientes fumadores. Foram colocados significativamente mais implantes tratados com ácido em zonas posteriores da cavidade oral relativamente às anteriores. A taxa de sucesso geral foi de 92,8% nos implantes maquinados e 98,4% nos implantes tratados com ácido. Obtiveram-se diferenças significativas entre os dois tipos de superfícies, quer nos pacientes fumadores quer nos não fumadores (Bain, 2003).

Os implantes com superfícies tratadas com ácido parecem diminuir a influência

do tabaco e oferecer as maiores taxas de sucesso documentadas em pacientes fumadores (Bain, 2003). D'Avila e seus colaboradores (2010) observaram que os implantes com superfícies tratadas com jactamento de partículas e ácido apresentavam melhores resultados em fumadores do que implantes com superfícies maquinadas, após um curto período de tempo. Outros autores sugeriram ainda que as superfícies com microrugosidades influenciam positivamente o nível ósseo marginal em pacientes fumadores (Vervaeke e col., 2012).

Um estudo realizado em coelhos avaliou a influência de vários níveis sistêmicos de nicotina no contacto osso-implante, utilizando implantes de superfície maquinada e de superfície rugosa. A percentagem de contacto nos implantes com superfície rugosa com as maiores doses de nicotina administrada foi comparável com o contacto da superfície osso-implante em implantes maquinados do grupo de controlo, sem exposição à nicotina (Bain, 2003). DeLuca e seus colaboradores (2006) observaram uma taxa de insucessos em fumadores significativamente maior quando eram colocados implantes curtos (DeLuca e col., 2006).

Exceptuando três estudos incluídos na revisão sistemática elaborada por Strietzel e seus colaboradores em 2007, que indicavam um aumento significativo do risco de insucesso dos implantes colocados em pacientes fumadores, quatro outros estudos, que incluíam implantes tratados com ácido, com oxidação ou com jactamento de partículas, não revelaram nenhuma associação entre a perda de implantes e os hábitos tabágicos. A comparação entre os implantes maquinados e os que possuíam superfícies tratadas com oxidação também não revelaram nenhuma influência significativa no sucesso dos implantes colocados (Strietzel e col., 2007). Outro estudo realizado com implantes de titânio maquinados de grande diâmetro não obtiveram resultados significativos relativamente ao sucesso dos implantes colocados em fumadores ao longo de um período de observação de 10 meses (Strietzel e col., 2007). Da mesma forma, Kumar e seus colaboradores (2002) não observaram alterações associadas ao tabaco na osteointegração inicial de implantes com a superfície modificada (Hinode e col., 2010).

Os implantes tratados com ácido hidrofúorídrico resultam numa topografia de superfície com rugosidades numa escala nanométrica, que permite um aumento da diferenciação osteoblástica, a activação das plaquetas e das propriedades trombogénicas à superfície dos implantes. Os resultados de alguns estudos experimentais sugerem que a osteointegração aumenta em implantes sujeitos a este tratamento, especialmente

durante as primeiras semanas de cicatrização. Este fator pode ter efeito na preservação do osso peri-implantar e, portanto, no sucesso a longo prazo dos implantes dentários (Vervaeke e col., 2012).

Os implantes revestidos com hidroxiapatite colocados em pacientes fumadores apresentam uma probabilidade 2 vezes mais elevada de ocorrer a perda do implante do que um destes implantes colocado num paciente não fumador. O risco dos implantes falharem aumenta 6 a 7 vezes quando se coloca um implante não revestido, quando comparado com um implante revestido com hidroxiapatite num paciente que nunca fumou (16% contra 2,4%). Estes dados sugerem que os implantes revestidos com hidroxiapatite possuem uma vantagem significativa sobre os implantes não revestidos em pacientes fumadores (Lambert e col., 2000).

A topografia de superfície dos implantes jateados com óxido de alumínio e tratados com ácido apresenta restrições mecânicas à dispersão e locomoção das células envolvidas na cicatrização óssea. Por sua vez, cada evento da osteointegração é afetado pela interação físico-química entre as moléculas e as células das áreas adjacentes, sendo que os hábitos tabágicos afetam todos estes processos. No entanto, a topografia da superfície dos implantes pode melhorar a organização da cascata de eventos na área peri-implantar, aumentando a quantidade de osso formado e, conseqüentemente, o sucesso a longo prazo da reabilitação protética colocada sobre os implantes (d'Avila e col., 2010).

O número limitado de estudos disponíveis acerca de implantes cuja superfície foi tratada com jactamento de partículas, com ácido ou oxidação, não permite estabelecer uma associação significativa entre o tabagismo e a perda de implantes, assim como com a perda óssea marginal. São necessários mais estudos, nomeadamente com a inclusão de amostras maiores, para determinar se as diferentes topografias de superfície dos implantes podem efetivamente melhorar os resultados do tratamento (Strietzel e col., 2007).

4.2.3. Localização dos implantes

Num estudo realizado por Bain e Moy (1993), quando se consideraram apenas os implantes colocados na região posterior da maxila, a taxa de insucessos foi de 17,9% em fumadores contra 7,3% em não fumadores ($P < 0,001$). A diferença observada na mandíbula foi menor, com 4,64% de insucessos em fumadores contra 2,4% em não

fumadores, aumentando a diferença apenas na porção anterior da mandíbula, onde observaram a menor taxa de insucesso. A perda de implantes diminuía com o aumento do comprimento dos implantes mas na maxila era significativamente maior com implantes até aos 15mm de comprimento (Bain, 2003).

Outros autores defendem que a maxila é mais susceptível aos efeitos nocivos do tabaco (DeBruyn e col., 1994; Lambert e col., 2000). Lambert e col. (2000) observaram que, em fumadores, os implantes colocados na maxila se perdiam 1,6 vezes mais do que os colocados na mandíbula. Sa e seus colaboradores afirmam mesmo que as diferenças no sucesso de implantes colocados em fumadores são significativas em todas as localizações, excepto na região posterior da mandíbula (Sa e col., 2011).

Estes resultados contradizem as observações de Tolstunov e seus colaboradores (2007), que verificaram uma maior perda óssea marginal ao redor de implantes colocados nas regiões posteriores da mandíbula. Os autores especularam que a causa para este fenómeno pode ser a reduzida vascularização que ocorre nessa região, nomeadamente em pacientes idosos e edêntulos (Vervaeke e col., 2012).

Na sua meta-análise, Hinode e colaboradores (2006) avaliaram a relação existente entre a localização dos implantes e a sua perda, em pacientes fumadores. Concluíram que a maxila apresenta uma taxa de insucesso dos implantes significativamente maior em fumadores do que em não fumadores, sendo que na mandíbula não se obtiveram diferenças. Os fatores que contribuem para esta diferença ainda não estão completamente esclarecidos. Foi sugerido que a densidade óssea da maxila pode ter algum peso nos resultados. O tabaco é, efetivamente, considerado um dos fatores mais importantes para a perda de osso alveolar. Também se encontra descrito que o prognóstico dos implantes a curto prazo é afetado pelas infeções peri-implantares causadas pelo tabaco. Como já foi referido, alguns autores defendem que o insucesso dos implantes em pacientes fumadores se deve à exposição dos tecidos peri-implantares ao fumo do tabaco. De facto, em 2001, Socransky mostrou que existe uma grande diferença na prevalência das bactérias do complexo laranja e vermelho (ambos contendo bactérias periodontopatogénicas) em bolsas periodontais localizadas na maxila quando comparada com a mandíbula, quer em fumadores quer em não fumadores. O tabaco pode assim modular o sucesso dos implantes ao influenciar de forma diferente as infeções bacterianas na maxila e na mandíbula (Hinode e col., 2006).

4.2.4. Outros fatores

As características individuais da história médica dos pacientes pode confundir ou até aumentar o número de casos de insucesso atribuídos ao tabagismo (Strietzel e col., 2007).

Uma taxa de 5,7% de casos de implantes, em pacientes com diabetes, que não osteointegraram na altura da aplicação de carga funcional podem indicar a diabetes mellitus, mesmo que controlada, como um fator de risco para a osteointegração (Strietzel e col., 2007).

Em mulheres na pós-menopausa sujeitas a uma terapia de substituição hormonal para prevenir a osteoporose, a influência significativa do tabaco na perda dos implantes foi comparada com os pacientes que não recebiam este tipo de terapia. Os autores do estudo concluíram que existe uma interação nociva entre a terapia de substituição hormonal e os hábitos tabágicos (Strietzel e col., 2007). Assim, os fatores de risco de ordem médica devem ser considerados de forma crítica e tendo em conta a história dos hábitos tabágicos aquando da tomada de decisão sobre o plano de tratamento adequado para o paciente (Strietzel e col., 2007).

Autores como Lambert e seus colaboradores sugerem ainda que, em pacientes fumadores, o recurso a antibióticos pré-operatórios reduz o risco de insucessos do tratamento com implantes de mais de 10%. Esta opção permite obter a mesma taxa de insucesso quer no grupo dos fumadores quer no dos não-fumadores (4,7%) (Sanchez-Perez e col., 2007).

Lambert e seus colaboradores (2000) avaliaram mais variáveis identificadas na demografia dos pacientes que estudaram e concluíram que não tinham efeitos significativos no sucesso dos implantes colocados (Lambert e col., 2000).

4.3. Prevenção (benefícios da cessação tabágica)

Vários protocolos de cessação tabágica têm sido propostos para melhorar a taxa de sucesso do tratamento com implantes em pacientes fumadores (Sa e col., 2011). Em 1996, Bain e seus colaboradores sugeriram um protocolo segundo o qual os pacientes deixavam de fumar uma semana antes da colocação de implantes dentários, para permitir a diminuição dos níveis de adesão plaquetária e de viscosidade sanguínea, assim como a reversão dos efeitos a curto prazo da nicotina, e não fumavam até 8 semanas após a cirurgia, altura em que o osso já teria progredido para a fase

osteoclástica e que a osteointegração precoce estaria estabelecida. Os autores obtiveram uma diminuição significativa da taxa de insucesso nos pacientes que seguiram o protocolo proposto (11,8%) relativamente aos pacientes que não o seguiram (38,5%) (Kan e col., 1999; Baig e col., 2007; Sa e col., 2011).

O retorno a uma resposta normal do organismo perante os tratamentos, após a cessação tabágica, tinha ainda sido observada num estudo realizado por Bolin e seus colaboradores (1993), em que os pacientes fumadores perderam 6% do osso marginal e os pacientes que deixaram de fumar perderam 3,9%. Em 2002, Schwartz-Arad e seus colaboradores concluíram ainda que limitar ou reduzir os hábitos tabágicos diminui as complicações associadas à colocação de implantes endósseos (Schwartz-Arad e col., 2002).

Os efeitos nefastos do tabaco na cicatrização periodontal e na microflora subgingival também são, aparentemente, reversíveis após a cessação dos hábitos tabágicos (Grossi e col., 1997). Com base nos resultados do seu estudo, Grossi e seus colaboradores (1997) concluíram que a cessação tabágica é um meio ideal para um controlo adequado da doença periodontal em fumadores (Grossi e col., 1997). Nitzan e seus colaboradores também concluíram que os indivíduos que deixam de fumar têm um menor risco de perda dentária e periodontite do que fumadores ativos (Nitzan e col., 2005). Da mesma forma, Miller e seus colaboradores encontraram resultados semelhantes entre indivíduos que deixaram de fumar imediatamente antes e até 2 semanas após cirurgias mucogengivais, comparáveis com os pacientes não fumadores (Kan e col., 1999). Alguns estudos observaram ainda uma diminuição na contagem de leucócitos após a cessação tabágica (Chelchowska e col., 2008).

Outros resultados que indiciam um retorno ao normal após a cessação tabágica foram obtidos por Wannamethee e seus colaboradores, que demonstraram uma clara redução no risco de acidentes vasculares cerebrais, afirmando que os fumadores possuem um risco relativo de 3,7% quando comparados com pacientes que deixaram de fumar (1,7%) e com indivíduos que nunca fumaram (1%). Dobson e seus colaboradores obtiveram uma diminuição semelhante, relativamente ao risco de enfarte do miocárdio. Em ambos os casos não se observaram diferenças significativas entre pacientes que deixaram de fumar e indivíduos que nunca fumaram (Lambert e col., 2000).

Tem-se tornado mais claro que os pacientes que deixam de fumar respondem de forma semelhante a pacientes que nunca fumaram, perante diversas situações clínicas

(Lambert e col., 2000; Baig e col., 2007; Sánchez-Perez e col., 2007). A redução dos efeitos deletérios do tabaco na colocação de implantes em pacientes fumadores reflete, aparentemente, o que se sabe acerca dos riscos do tabaco (Lambert e col., 2000). Os diversos resultados sugerem que os fumadores severos deveriam ser encorajados a seguir um protocolo de cessação tabágica antes de começar o tratamento com implantes, assim como se devem esperar resultados igualmente encorajadores em indivíduos que fumem menos de um maço por dia (fumadores leves a moderados) (Sánchez-Perez e col., 2007).

Assim, Webster e seus colaboradores sugeriram que parar de fumar várias semanas antes e até 2 semanas após a realização de cirurgias pode auxiliar na obtenção de uma correta cicatrização. Por sua vez, Riefkohl e seus colaboradores recomendam aos pacientes que deixem de fumar 1 dia antes e até 5 dias após a realização de cirurgias plásticas para permitir a eliminação da nicotina (Sa e col., 2011).

Bain e Moy (1993), percebendo que alguns períodos de cessação tabágica poderiam parecer pouco realistas, e tendo a conta a cooperação do paciente, sugeriram que antes da cirurgia, seja prestado um esclarecimento cuidadoso dos efeitos nefastos do tabaco e das responsabilidades do paciente na obtenção do melhor prognóstico do tratamento, de forma a permitir obter uma melhor cooperação do paciente. Infelizmente, embora a maioria dos pacientes cumpra com sucesso o protocolo e não fume durante vários meses, a grande maioria volta a fumar posteriormente. Cabe ao médico dentista determinar se quer realizar o tratamento em situações de risco mas, caso decida fazê-lo, o paciente deve estar totalmente informado e consentir antes de avançar. Em fumadores severos é pouco provável que a qualidade óssea melhore significativamente num período tão reduzido (Baig e col., 2007). De facto, o efeito da cessação dos hábitos tabágicos, por um curto período, na cicatrização dos tecidos é ainda controverso (Levin e col., 2005). O tempo de interrupção necessário para aumentar significativamente a taxa de sucesso do tratamento com implantes não tem sido suficientemente investigado (Baig e col., 2007).

5. Conclusão

O objetivo do trabalho apresentado nesta monografia era perceber qual o impacto dos hábitos tabágicos no sucesso do tratamento com implantes e averiguar se um protocolo de cessação tabágica altera o seu prognóstico.

Os diversos componentes do tabaco possuem a capacidade de causar alterações ao nível da perfusão dos tecidos, dos sistema imunitário e do metabolismo ósseo, estando implicado no desenvolvimento, prognóstico e sucesso do tratamento de variadas patologias, quer a nível sistémico quer a nível da cavidade oral.

Vários estudos têm demonstrado que existe um risco aumentado de ocorrência de complicações após a colocação de implantes em pacientes com hábitos tabágicos.

Embora a exposição dos tecidos peri-implantares ao fumo do tabaco esteja associado a um comprometimento da osteointegração de implantes, alguns estudos apontam para que a nicotina não seja o único componente do tabaco responsável pelos seus efeitos nocivos.

Os hábitos tabágicos acarretam uma maior perda óssea marginal e um maior risco de inflamação dos tecidos moles peri-implantares em pacientes fumadores do que em não fumadores.

Com o aumento do número de cigarros fumados por dia, os pacientes apresentam, a longo prazo, um maior risco de virem a perder os implantes colocados.

Os implantes com uma topografia de superfície rugosa podem melhorar o prognóstico das reabilitações com implantes em pacientes fumadores. No entanto, não sendo consensual, são necessários mais estudos para determinar qual o tratamento de superfície e quais as dimensões mais adequadas para os implantes colocados neste tipo de pacientes.

A maioria dos estudos considerados nesta monografia defende que a colocação de implantes na maxila de pacientes fumadores é mais arriscada do que noutra localização da cavidade oral, tendo sido formulada a hipótese do tabaco modelar a atividade das bactérias presentes nos tecidos de forma diferente na maxila e na mandíbula.

Outras variáveis associadas a características individuais dos pacientes, tais como a diabetes, a menopausa e a antibioticoterapia podem ter alguma influência no sucesso do tratamento, pelo que devem ser consideradas aquando da elaboração do plano de tratamento.

Os resultados clínicos obtidos em pacientes fumadores que seguiram protocolos de cessação tabágica aproximam-se dos que são observados em pacientes não fumadores, pelo que o médico dentista deve informar o paciente fumador dos benefícios da cessação tabágica para o sucesso do seu tratamento. Mesmo considerando que os

benefícios da cessação tabágica são controversos quando realizados por curtos períodos de tempo ou em pacientes fumadores severos, existem indícios de que pode limitar os efeitos nefastos dos hábitos tabágicos, contribuindo para o sucesso do tratamento.

6. Bibliografia

- **Al-Hadithy N, Sewell MD, Bhavikatti M, Gikas PD.** The effect of smoking on fracture healing and on various orthopaedic procedures. *Acta orthopaedica Belgica.* 2012 Jun;78(3):285–90.
- **Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, Van Steenberghe D.** Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clinical oral implants research.* 2008 Jul;19(7):670–6.
- **Baig MR, Rajan M.** Effects of smoking on the outcome of implant treatment: a literature review. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research.* 2007;18(4):190–5.
- **Bain CA.** Smoking and implant failure--benefits of a smoking cessation protocol. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 1996;11(6):756–9.
- **Bain CA.** Implant installation in the smoking patient. *Periodontology* 2000. 2003 Jan;33:185–93.
- **Bain CA, Moy PK.** The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 1993 Jan;8(6):609–15.
- **Balatsouka D, Gotfredsen K, Lindh CH, Berglundh T.** The impact of nicotine on bone healing and osseointegration. *Clinical oral implants research.* 2005 a Jun;16(3):268–76.
- **Balatsouka D, Gotfredsen K, Lindh CH, Berglundh T.** The impact of nicotine on osseointegration. An experimental study in the femur and tibia of rabbits. *Clinical oral implants research.* 2005 b Aug;16(4):389–95.
- **Balshe AA, Eckert SE, Koka S, Assad DA, Weaver AL.** The effects of smoking on the survival of smooth- and rough-surface dental implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 2008;23(6):1117–22.
- **Bergström J, Eliasson S.** Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *Journal of clinical periodontology.* 1987 Sep;14(8):466–9.
- **Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, et al.** Factors associated with oxidative stress in human populations. *American journal of epidemiology.* 2002 Aug 1;156(3):274–85.
- **De Bruyn H, Collaert B.** The effect of smoking on early implant failure. *Clinical oral implants research.* 1994 Dec;5(4):260–4.
- **César-Neto JB, Duarte PM, Sallum EA, Barbieri D, Moreno H, Nociti FH.** A comparative study on the effect of nicotine administration and cigarette smoke inhalation on bone healing around titanium implants. *Journal of periodontology.* 2003 Oct;74(10):1454–9.
- **Chassanidis CG, Malizos KN, Varitimidis S, Samara S, Koromila T, Kollia P, et al.** Smoking affects mRNA expression of bone morphogenetic proteins in human periosteum. *The Journal of bone and joint surgery. British volume.* 2012 Oct;94(10):1427–32.
- **Chelchowska M, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J, Swiatek E, Gajewska J, Oltarzewski M, et al.** The effect of tobacco smoking during pregnancy on concentration of pro-hepcidin and some parameters of iron metabolism in matched-maternal cord pairs. *Przegląd lekarski.* 2008 Jan;65(10):474–8.

- **Ciocan LT, Miculescu F, Miculescu M, Pătrașcu I.** Retrieval analysis on dental implants biointegration phases. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. 2010 Jan;51(1):117–22.
- **d’Avila S, Dos Reis LD, Piattelli A, Aguiar KCS, De Faveri M, Borges FL, et al.** Impact of smoking on human bone apposition at different dental implant surfaces: a histologic study in type IV bone. The Journal of oral implantology. 2010 Jan;36(2):85–90.
- **Davies JE.** Mechanisms of endosseous integration. The International journal of prosthodontics. 1998;11(5):391–401.
- **DeLuca S, Habsha E, Zarb GA.** The effect of smoking on osseointegrated dental implants. Part I: implant survival. The International journal of prosthodontics. 2006;19(5):491–8.
- **Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Bürgin W, Brägger U, Buser D, et al.** IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. Clinical oral implants research. 2003 Feb;14(1):10–7.
- **Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G.** Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. Journal of clinical periodontology. 1999 Jan;26(1):49–55.
- **Gotfredsen K, Lindh CH, Berglundh T.** Does longstanding nicotine exposure impair bone healing and osseointegration? An experimental study in rabbits. Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials. 2009 Nov;91(2):918–23.
- **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. Journal of the American Dental Association (1939). 1997 May;128(5):599–607.
- **Gruica B, Wang H-Y, Lang NP, Buser D.** Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. Clinical oral implants research. 2004 Aug;15(4):393–400.
- **Haas R, Haimböck W, Mailath G, Watzek G.** The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. The Journal of prosthetic dentistry. 1996 Dec;76(6):592–6.
- **Hapidin H, Othman F, Soelaiman IN, Shuid AN, Mohamed N.** Effects of nicotine administration and nicotine cessation on bone histomorphometry and bone biomarkers in Sprague-Dawley male rats. Calcified tissue international. 2011 Jan;88(1):41–7.
- **Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hepburn S, Heasman PA.** The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. Journal of clinical periodontology. 2006 Apr;33(4):241–53.
- **Hefti T, Frischherz M, Spencer ND, Hall H, Schlottig F.** A comparison of osteoclast resorption pits on bone with titanium and zirconia surfaces. Biomaterials. 2010 Oct;31(28):7321–31.
- **Hinode D, Tanabe S, Yokoyama M, Fujisawa K, Yamauchi E, Miyamoto Y.** Influence of smoking on osseointegrated implant failure: a meta-analysis. Clinical oral implants research. 2006 Aug;17(4):473–8.

- **Hultin M, Fischer J, Gustafsson A, Kallus T, Klinge B.** Factors affecting late fixture loss and marginal bone loss around teeth and dental implants. *Clinical implant dentistry and related research.* 2000 Jan;2(4):203–8.
- **Jones JK, Triplett RG.** The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 1992 Mar;50(3):237–9; discussion 239–40.
- **Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL, Goodacre CJ.** Effects of smoking on implant success in grafted maxillary sinuses. *The Journal of prosthetic dentistry.* 1999 Sep;82(3):307–11.
- **Katono T, Kawato T, Tanabe N, Suzuki N, Yamanaka K, Oka H, et al.** Nicotine treatment induces expression of matrix metalloproteinases in human osteoblastic Saos-2 cells. *Acta biochimica et biophysica Sinica.* 2006 Dec;38(12):874–82.
- **Lambert PM, Morris HF, Ochi S.** The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology.* 2000 Dec;5(1):79–89.
- **Lehr HA.** Microcirculatory dysfunction induced by cigarette smoking. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994).* 2000 Dec;7(6 Pt 1):367–84.
- **Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T.** Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *Journal of dental research.* 1997 Oct;76(10):1667–74.
- **Ma L, Zheng LW, Sham MH, Cheung LK.** Effect of nicotine on gene expression of angiogenic and osteogenic factors in a rabbit model of bone regeneration. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2010 Apr;68(4):777–81.
- **Ma L, Zwahlen RA, Zheng LW, Sham MH.** Influence of nicotine on the biological activity of rabbit osteoblasts. *Clinical oral implants research.* 2011 Mar;22(3):338–42.
- **McDermott NE, Chuang S-K, Woo V V, Dodson TB.** Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 2003;18(6):848–55.
- **Michaud SE, Dussault S, Groleau J, Haddad P, Rivard A.** Cigarette smoke exposure impairs VEGF-induced endothelial cell migration: role of NO and reactive oxygen species. *Journal of molecular and cellular cardiology.* 2006 Aug;41(2):275–84.
- **Nitzan D, Mamlider A, Levin L, Schwartz-Arad D.** Impact of smoking on marginal bone loss. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 2005;20(4):605–9.
- **Noble RC, Penny BB.** Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. *Infection and immunity.* 1975 Sep;12(3):550–5.
- **Nociti FH, Stefani CM, Sallum EA, Duarte PM, Sallum AW.** Nicotine and bone density around titanium implants: a histometric study in rabbits. *Implant dentistry.* 2002 Jan;11(2):176–82.
- **Pereira ML, Carvalho JC, Peres F, Fernandes MH.** Simultaneous effects of nicotine, acrolein, and acetaldehyde on osteogenic-induced bone marrow cells

- cultured on plasma-sprayed titanium implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2010;25(1):112–22.
- **Pereira ML, Carvalho JC, Peres F, Gutierrez M, Fernandes MH.** Behaviour of human osteoblastic cells cultured on plasma-sprayed titanium implants in the presence of nicotine. *Clinical oral implants research*. 2008 Jun;19(6):582–9.
 - **Rothem DE, Rothem L, Soudry M, Dahan A, Eliakim R.** Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2009 Jan;27(5):555–61.
 - **Sa H, Ashfaq N, Bey A, Khan S.** Biological factors responsible for failure of osseointegration in oral implants. *Biology and Medicine*. 2011;3(2):164–70.
 - **Sánchez-Pérez A, Moya-Villaescusa MJ, Caffesse RG.** Tobacco as a risk factor for survival of dental implants. *Journal of periodontology [Internet]*. 2007 Feb [cited 2013 Jun 26];78(2):351–9.
 - **Sánchez-Pérez A, Moya-Villaescusa MJ, Jornet-Garcia A, Gomez S.** Etiology, risk factors and management of implant fractures. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2010 May;15(3):e504–8.
 - **Schwartz-Arad D, Samet N, Samet N, Mamlider A.** Smoking and complications of endosseous dental implants. *Journal of periodontology*. 2002 Feb;73(2):153–7.
 - **Sham ASK, Cheung LK, Jin LJ, Corbet EF.** The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. 2003 Aug;9(4):271–7.
 - **Soares E V, Fávoro WJ, Cagnon VHA, Bertran CA, Camilli JA.** Effects of alcohol and nicotine on the mechanical resistance of bone and bone neoformation around hydroxyapatite implants. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2010 Jan;28(1):101–7.
 - **Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Küchler I.** Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2007 Jun;34(6):523–44.
 - **Sverzut AT, Stabile GAV, De Moraes M, Mazzonetto R, Moreira RWF.** The influence of tobacco on early dental implant failure. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008 May;66(5):1004–9.
 - **Vasconcelos, BCE; Carneiro, SCA; Leal, JLF; Porto GG.** Controvérsias sobre implantes dentais em fumantes Controversies about dental implants in smokers *Introdução Revisão de Literatura. Odontol. clín.-cient.* 2004;3(2):93–6.
 - **Vervaeke S, Collaert B, Vandeweghe S, Cosyn J, Deschepper E, De Bruyn H.** The effect of smoking on survival and bone loss of implants with a fluoride-modified surface: a 2-year retrospective analysis of 1106 implants placed in daily practice. *Clinical oral implants research*. 2012 Jun;23(6):758–66.
 - **Yamano S, Berley JA, Kuo WP, Gallucci GO, Weber H, Sukotjo C.** Effects of nicotine on gene expression and osseointegration in rats. *Clinical oral implants research*. 2010 Dec;21(12):1353–9.
 - **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. *European journal of pharmacology*. 1999 Nov 3;383(3):387–93.

