

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE  
PIRACICABA**

**JOÃO BATISTA CÉSAR NETO**

**Cirurgião-Dentista**

**Influência da Fumaça de Cigarro Sobre o Reparo e  
a Densidade Óssea ao Redor de Implantes de  
Titânio. Estudo Histométrico em Ratos.**

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Odontologia de Piracicaba –  
Unicamp, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de mestre em  
Clínica Odontológica, Área de  
Periodontia

**Piracicaba**

**2002**

Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
-UNICAMP-

JOÃO BATISTA CÉSAR NETO

# **Influência da Fumaça de Cigarro Sobre o Reparo e a Densidade Óssea ao Redor de Implantes de Titânio. Estudo Histométrico em Ratos.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Clínica Odontológica, Área de Periodontia

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Júnior

**BANCA EXAMINADORA:**

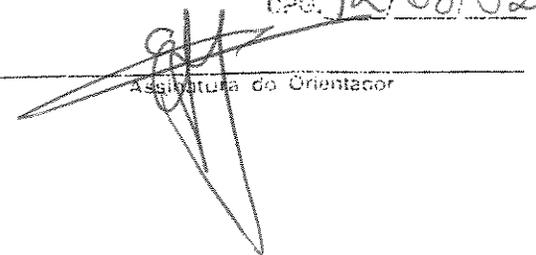
Prof. Dr. Roberto Fraga Moreira Lotufo

Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk

Prof. Dr. Márcio Zaffalon Casati (suplente)

Este exemplar foi devidamente corrigido,  
de acordo com a Resolução CCPG-036/83

CCPG. 12/08/02

  
Assinatura do Orientador

**Piracicaba**

**2002**

### Ficha Catalográfica

C337i César Neto, João Batista.  
Influência da fumaça de cigarro sobre o reparo e a densidade óssea ao redor de implantes de titânio. Estudo histométrico em ratos. / João Batista César Neto. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2002.  
x, 65f. : il.

Orientador : Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Júnior.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontia. 2. Rato. 3. Osso – Regeneração. 4. Implantes dentários endoósseos. I. Nociti Júnior, Francisco Humberto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de MESTRADO, em sessão pública realizada em 24 de Junho de 2002, considerou o candidato JOÃO BATISTA CÉSAR NETO aprovado.

1. Prof. Dr. FRANCISCO HUMBERTO NOCITI JR

2. Prof. Dr. ROBERTO FRAGA MOREIRA LOTUFO

3. Prof. Dr. WILSON ROBERTO SENDYK

2002/02/05

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que, de alguma maneira, acreditaram nos meus sonhos e colaboraram para a realização de mais um deles.

Aos meus pais, João Batista e Eleana e minhas irmãs Nara e Ana Marta.

Muito obrigado por existirem em minha vida.

Amo vocês.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela proteção e por me conceder a graça de ter Fé.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. **Francisco Humberto Nociti Júnior**, Professor Associado da Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pela amizade, incentivo e orientação na realização deste trabalho e por mostrarmos que o trabalho sério é a fonte de tudo.

Ao Prof. Dr. **Antonio Wilson Sallum**, Titular da Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pelo exemplo de vida.

Ao Prof. Dr. **Sérgio de Toledo**, Titular da Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pelo carinho e exemplo de dedicação.

Ao Prof. Dr. **Enilson Antonio Sallum**, Professor Associado da Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pela amizade, incentivo e exemplo.

Ao Prof. Dr. Heitor Moreno e à aluna de pós-graduação Deise Barbieri pelo incentivo e colaboração na realização deste trabalho.

À Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), nas pessoas do Magnífico Reitor Prof. Dr. Carlos Henrique de Brito Cruz, e Vice-Reitor Prof. Dr. José Tadeu Jorge.

À Direção da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, nas pessoas do Digníssimo Diretor Prof. Dr. Antonio Wilson Sallum e Vice-Diretor Frab Norberto Boscolo.

À Profa. Dra. Altair Antoninha Del Bel Cury, Coordenadora Geral dos Cursos de Pós-Graduação da FOP-UNICAMP e à Profa. Dra. Brenda Paula F. A. Gomes, Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Clínica Odontológica.

À AS Technology Ltda., na pessoa do senhor Sidival Dias, que gentilmente forneceu os implantes de titânio utilizados neste estudo.

Ao senhor Wanderley Francisco Vieira, bioterista da FOP-UNICAMP, pelos cuidados dispensados aos animais durante a pesquisa.

À Srta. Heloísa Maria Ceccotti, bibliotecária da FOP-UNICAMP, pela orientação na formatação da tese.

À Srta. Eliete Aparecida F. Lima, secretária da Área de Periodontia, pela amizade e auxílio nas horas mais importantes.

Ao Feliciano, pela atenção especial e colaboração na realização deste trabalho.

Aos novos amigos da pós-graduação, pela convivência e carinho de todos os dias.

À Poliana, pela grande amizade em todos os momentos.

À Patrícia Furtado pelo companheirismo desde a graduação.

Ao Marcelo, pelo intenso auxílio na realização deste trabalho.

Ao Márcio, pelos conselhos, confiança e oportunidades.

Ao Getúlio, pela amizade, incentivo e por mostrar-me o começo deste caminho.

Aos irmãos do 52, Alysson, Flávio H., Flávio D., Henrique e André, a minha segunda família.

**Minha eterna gratidão.**

## SUMÁRIO

<b>Resumo</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>4</b>
<b>2. Revisão Bibliográfica</b>	<b>8</b>
2.1 - Implantes dentais de titânio	8
2.1.1 - Etiologia das falhas dos implantes	9
2.2 – Impacto do consumo de cigarros de tabaco na saúde geral	12
2.2.1 - Características da fumaça do cigarro	13
2.2.2 - Fumaça de cigarro e seus componentes: Estudos <i>in vitro</i>	17
2.2.3 - Fumaça de cigarro e seus componentes: Estudos <i>in vivo</i>	20
2.3 - Efeitos do consumo de cigarros sobre os implantes dentais.	23
<b>3. Materiais e Métodos</b>	<b>28</b>
3.1 - Característica da amostra	28
3.2 - Procedimento cirúrgico	28
3.3 - Exposição à fumaça de cigarro	32
3.4 - Processamento histométrico	34
3.5 - Análise estatística	37
<b>4. Resultados</b>	<b>38</b>
4.1 - Observações clínicas	38
4.2 - Densidade óssea na região adjacente ao implante	38
4.3 - Área do tecido ósseo dentro dos limites das roscas dos implantes	39
4.4 - Extensão do tecido ósseo em contato direto com a superfície dos implantes	40
<b>5. Discussão</b>	<b>44</b>
<b>6. Conclusão</b>	<b>51</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>52</b>
<b>Anexos</b>	<b>63</b>

## **RESUMO**

O objetivo deste estudo foi avaliar histometricamente a influência da fumaça de cigarro sobre o reparo e a densidade óssea ao redor de implantes de titânio colocados em tíbias de ratos. Trinta e quatro ratos Wistar, adultos, receberam em cada tibia um implante composto por titânio comercialmente puro e de superfície usinada (2,2 mm de diâmetro e 4,0 mm de comprimento). Após a colocação dos implantes, os animais foram aleatoriamente divididos em 2 grupos experimentais: grupo 1- animais que não foram expostos à fumaça do cigarro (controle - n=19) e grupo 2- exposição à fumaça de 10 cigarros por três períodos diários de 8 minutos (teste - n=15). Os animais foram sacrificados 60 dias após a colocação dos implantes. Secções não descalcificadas foram obtidas e avaliadas em relação aos seguintes parâmetros: densidade óssea na região adjacente ao implante (500 µm) (DO), área do tecido ósseo dentro dos limites das roscas de cada implante (AO) e extensão de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante (CD). Os resultados foram obtidos e avaliados separadamente na região cortical (região A) e medular (região B). Os animais do grupo 2 apresentaram uma redução estatisticamente significativa da DO na região B, quando comparados ao grupo 1 ( $17,57\% \pm 6,45$  /  $11,30\% \pm 6,81$ , grupos 1 e 2, respectivamente) ( $P < 0,05$ ). Observou-se uma diferença numérica para CD entre os grupos 1 e 2, porém sem significância estatística ( $P > 0,05$ ). Em ambas as regiões avaliadas, os animais do grupo 2 mostraram uma redução estatisticamente significativa da AO ( $84,73\% \pm 4,77$  /  $79,85\% \pm 6,17$ , região A dos grupos 1 e 2, respectivamente /  $32,01\% \pm 6,62$  /  $20,71\% \pm 8,57$ , região B dos grupos 1 e 2, respectivamente -  $P < 0,05$ ). Dentro dos limites do presente trabalho, pôde-se concluir que a

fumaça de cigarro apresenta um efeito negativo na qualidade óssea ao redor dos implantes inseridos em tíbias de ratos.

**Palavras Chaves:** Cigarro, implantes dentais, osseointegração, reparo ósseo

## **ABSTRACT**

This study investigated the influence of cigarette smoke on bone healing around titanium implants inserted in rats. Thirty-four Wistar rats were included in the study. After anesthesia, the tibiae surface was exposed and one screw-shaped titanium implant (4.0 mm in length - 2.2 mm in diameter) was placed bilaterally. The animals were randomly assigned to one of the following groups: **Group 1** – control (n=19) and **Group 2** – intermittent cigarette smoke inhalation (n=15). After sixty days, the animals were sacrificed and undecalcified sections obtained. These sections were evaluated according to the following parameters: bone density (the proportion of mineralised bone in a 500 µm-wide zone lateral to the implant) (BD), degree of bone-to-implant contact (BIC) and the bone area (BA) within the limits of the threads of the implant. All the parameters were measured in the cortical (Zone A) and cancellous bone (Zone B) areas. BD was significantly decreased in Zone B in the animals that were exposed to cigarette smoke ( $17.57\% \pm 6.45 / 11.30\% \pm 6.81$ , groups 1 and 2, respectively) ( $P < 0.05$ ). A slight difference in the BIC was noted between groups 1 and 2, but was not statistically significant either in Zone A or in Zone B (Mann-Whitney test -  $P > 0.05$ ). In contrast, the BA close to the implant significantly decreased in both zones for the group-2 animals ( $84.73\% \pm 4.77 / 79.85\% \pm 6.17$ , Zone A in groups 1 and 2, respectively /  $32.01\% \pm 6.62 / 20.71\% \pm 8.57$ , Zone B in groups 1 and 2, respectively -  $P < 0.05$ ). Thus, within the limits of the present study, intermittent cigarette smoke inhalation may result in a poor bone quality around titanium implants inserted in rats.

**Key Words:** Smoking, dental implants, osseointegration, bone healing.

## **1. INTRODUÇÃO:**

Estudos de longa duração têm relatado um alto nível de previsibilidade no processo de osseointegração e altas taxas de sucesso clínico na reabilitação protética com a utilização de implantes de titânio (BRANEMARK et al., 1977; ADELL et al., 1981). Entretanto, alguns fatores têm sido relacionados ao insucesso dos implantes osseointegráveis, como o estado de saúde geral, qualidade óssea, grau de trauma cirúrgico, contaminação bacteriana e tabagismo (ESPOSITO et al., 1998). O consumo de cigarros tem recebido grande atenção por estar relacionado com uma maior incidência de perda de implantes (BAIN & MOY, 1993; GORMAN et al., 1994; De BRUYN & COLLAERT, 1994; BAIN, 1996; ESPOSITO et al., 1998; SENNERBY & ROOS, 1998) e com uma maior perda óssea ao redor dos implantes já osseointegrados (HAAS et al., 1996; LINDQUIST et al., 1997). Além disso, outros autores têm associado o uso do tabaco a dificuldades na reparação de enxertos ósseos (JONES & TRIPLETT, 1992; KAN et al., 1999) e inadequado preenchimento sangüíneo dos alvéolos dentários pós-extração (MEECHAN, 1988). Observou-se também que quando o tabagismo foi utilizado como critério de exclusão nos estudos de observação clínica (LEMONS et al., 1997) havia um aumento nas taxas de sucesso dos implantes.

A nicotina é o componente da fumaça de cigarro mais comumente relacionado a dificuldades na reparação tecidual e progressão da doença periodontal, por isso sua ação tem sido muito estudada. A meia-vida plasmática da nicotina é relativamente curta (de 30 a 150 minutos), quando então é convertida em seu metabólito primário, a cotinina, que apresenta meia-vida plasmática mais longa (11 a 24 horas) (McGUIRE, et al., 1997). Os

níveis de cotinina permanecem relativamente constantes durante um longo período de tempo, variando de 48 ng a 1,1 µg/ml no plasma e de 106 ng a 1,0 µg/ml na saliva (McGUIRE, et al., 1997; GONZALEZ et al., 1996). Estudos clínicos têm mostrado uma correlação positiva entre os níveis séricos de cotinina e severidade da doença periodontal (GONZALEZ et al., 1996; MACHTEI et al., 1997). De maneira similar, estudos em modelo animal têm relatado uma maior perda óssea nos animais submetidos à aplicação de nicotina após a indução de doença periodontal (NOCITI-JR et al., 2000; NOCITI-JR et al., 2001).

STEFANI et al. (2002) observaram preliminarmente uma tendência numérica do efeito negativo da nicotina sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio colocados em tíbias de coelhos. Entretanto, os resultados não foram estatisticamente significantes. Por outro lado, resultados estatisticamente significantes foram encontrados no estudo de HOLLINGER et al. (1999), que avaliou o impacto da nicotina sobre a cicatrização de regiões que receberam enxerto ósseo autógeno na calvária de ratos e dos leitões doadores destes enxertos. Os autores concluíram que a nicotina prejudicou o reparo ósseo das áreas doadoras. BROULIK & JARAB (1993) estudaram o metabolismo ósseo do fêmur de ratos e observaram que a aplicação de nicotina reduzia a densidade óssea e a quantidade de mineral nesta região. Numa investigação semelhante, FUNG et al. (1999) observaram que ratas adultas que receberam nicotina apresentavam um efeito adverso na formação e densidade óssea e um menor armazenamento de vitamina D. Além disso, estudos em culturas de células têm demonstrado que a nicotina inibe a síntese de colágeno e a atividade

da fosfatase alcalina (RAMP et al., 1991) e que a fumaça de cigarro inibe a diferenciação osteogênica e a proliferação de células osteoprogenitoras humanas (LIU et al., 2001).

A maioria dos estudos, na área odontológica, tem se concentrado apenas na influência da nicotina sobre os tecidos, entretanto a fumaça de cigarro contém cerca de 4000 substâncias potencialmente tóxicas. CATTANEO et al. (2000) observaram que a acroleína e o acetaldeído (componentes voláteis da fumaça de cigarro) inibiram a proliferação e adesão de fibroblastos gengivais *in vitro*. Outros componentes da fumaça de cigarro também têm sido relacionados a um pior processo de reparo. Dentre eles destacam-se o monóxido de carbono, que se liga à hemoglobina e diminui a oxigenação dos tecidos (SHERWIN & GASTWIRTH, 1990) e o cianeto de hidrogênio que inibe o sistema de enzimas necessário para o metabolismo oxidativo e transporte de oxigênio a nível celular (MOSELY & FINSETH, 1977).

Na tentativa de encontrar uma metodologia que reproduza de maneira mais fiel os efeitos do tabagismo observou-se que o modelo experimental de fumo passivo tem sido utilizado em diversas linhas de pesquisa da área médica (UENG et al., 1997; UENG et al., 1999; TERASHIMA et al., 1997; GUO et al., 1999; ZHU et al., 1994; PENN & SNYDER, 1993), entre elas estudos de reparação óssea. UENG et al. (1997) avaliaram a influência da fumaça de cigarro sobre a reparação óssea de coelhos submetidos a um procedimento cirúrgico para alongamento de tíbia. Os resultados demonstraram que a exposição a fumaça de cigarro diminuía a resistência à torção destas áreas e que tais regiões tinham a reparação prejudicada. Em estudo mais recente utilizando um modelo experimental semelhante ao descrito anteriormente, UENG et al. (1999) concluíram que a fumaça de cigarro influencia de maneira negativa a mineralização do tecido ósseo.

Em vista da ausência de trabalhos que avaliem de maneira sistemática o efeito da fumaça de cigarro sobre o reparo e a densidade óssea na interface osso-implante, o presente trabalho tem como objetivo avaliar histometricamente de maneira comparativa a influência da fumaça de cigarro sobre a reparação e a densidade óssea ao redor de implantes de titânio colocados em tíbias de ratos.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 - Implantes dentais de titânio**

Durante a década de 60 um grupo de pesquisadores da Universidade de Gotemburgo desenvolveram um modelo de implante dental baseado na propriedade que o titânio (material empregado para a confecção do implante) tem de se integrar com o tecido ósseo adjacente. Essa característica permitia que os elementos protéticos suportados por esses implantes fossem colocados em função mastigatória. Em 1969, esse grupo publicou o primeiro artigo (BRANEMARK et al., 1969) que mostrava que os parafusos de titânio se uniam fortemente ao tecido ósseo.

A partir daí estudos clínicos começaram a ser realizados no intuito de avaliar o desempenho desses implantes a longo prazo. BRANEMARK et al. (1977) publicaram o acompanhamento longitudinal de 10 anos (1965- 1975) de uma série de casos em que próteses foram instaladas utilizando implantes de titânio. Os resultados mostraram uma alta taxa de sucesso, alcançando 99% na arcada inferior e 76% na superior.

Em 1981, ADELL et al. relataram o acompanhamento clínico de 15 anos (1965-1980) dessas próteses. Durante esse período, 2768 implantes foram instalados em 410 arcos dentais edêntulos em 371 pacientes. Os implantes mandibulares obtiveram um índice de sucesso de 91%, enquanto na maxila esse índice foi de 81%. Em 89% dos casos, as próteses maxilares mantiveram-se estáveis através desse período, já as próteses mandibulares estiveram estáveis em 100% dos casos. Os resultados indicam uma alta previsibilidade nesse tipo de reabilitação protética.

Outros autores também têm encontrado resultados satisfatórios com a utilização de implantes de titânio. LINDQUIST et al. (1996) relataram 98.9% de sucesso após 15 anos, NAERT et al. (2000) encontraram um índice de sucesso de 93% após 11 anos de acompanhamento e MERICKSE-STERN et al. (2001) avaliaram 71 pacientes que receberam 132 implantes por um período médio de 14 anos e relataram que 91,4 % dos implantes estavam em função, após 10 anos de observação.

### **2.1.1 - Etiologia das falhas dos implantes**

Diversos fatores têm sido relacionados com as falhas biológicas dos implantes osseointegráveis. ESPOSITO et al. (1998) classificaram esses fatores como falhas relacionadas ao indivíduo (fatores sistêmicos e fatores locais) e fatores externos (relacionados ao biomaterial e ao ato operatório).

As falhas relacionadas ao biomaterial foram muito relatadas no início dos estudos em implantodontia. Entretanto, os materiais mais utilizados atualmente, para a confecção de implantes dentais (Ti c.p., Ti6Al4V, HA e Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), mostram grande biocompatibilidade e não apresentam esse tipo de problema (ESPOSITO et al., 1998).

Quanto ao ato operatório, alguns trabalhos têm mostrado que a experiência e a habilidade do operador podem influenciar no resultado da terapia. MORRIS et al. (1997) relataram que a taxa de falha precoce era duas vezes maior para os cirurgiões que tinham colocado menos que 50 implantes. Analisando a curva de aprendizado para a colocação de implantes, LAMBERT et al. (1997) observaram que a taxa de falha precoce nos nove primeiros implantes era duas vezes maior que nos colocados após esse período de treinamento.

A confecção do leito pode ter uma importante influência nesses resultados. O trauma ocasionado nesse momento pode produzir uma zona de osso necrótico circundando o implante, e a extensão dessa zona está diretamente relacionada com o grau de injúria promovido pelo operador. Para ocorrer reparação óssea nessa área, a porção necrótica tem que ser reabsorvida e um novo osso formado na região, o que pode levar a um menor grau de contato direto osso-implante (IVER et al., 1997). Outro fator relacionado ao procedimento cirúrgico é a contaminação bacteriana. SMITH et al. (1992) observaram uma correlação entre o número de implantes colocados e um maior risco de falhas. Baseados nesses resultados os autores sugeriram que a colocação de múltiplos implantes requer um maior tempo operatório, o que leva a uma maior contaminação bacteriana e, conseqüentemente, a uma diminuição nos índices de sucesso.

Diversas características locais têm sido relacionadas ao insucesso de implantes, entretanto o fator de maior importância parece ser a anatomia e a qualidade óssea do sítio. Em geral, as maiores taxas de falhas têm sido relatadas para o segmento posterior da maxila e mandíbula, o que pode ser parcialmente explicado pela qualidade óssea e forças oclusais que essas regiões recebem (ESPOSITO et al., 1998). JAFFIN & BERMAN (1991) observaram que a taxa de insucesso nas regiões de osso tipo IV (cortical delgada e medular pouco densa) era de 35%, enquanto apenas 3 % dos implantes falharam em regiões de osso tipo I, II e III. Outros fatores locais, como a colocação de enxertos e parafunções, também parecem influenciar os níveis de sucesso, entretanto mais estudos são necessários para se determinar seu verdadeiro papel (ESPOSITO et al., 1998).

Existem indícios de que algumas situações de ordem sistêmica podem influenciar os resultados da terapia com implantes. O estado nutricional e algumas doenças

como as metabólicas ósseas, reumatológicas, hormonais, líquen plano, alterações de neutrófilos e alterações imunológicas parecem influenciar no resultado dos implantes (ADELL, 1992). É consenso que um estado de saúde geral comprometido tem um impacto negativo na sobrevida dos implantes (PROCEEDINGS OF THE 1996 WORLD WORKSHOP IN PERIODONTICS, 1996), embora um estudo anterior não tenha observado essa correlação em pacientes com diabetes, que recebiam estrógeno e que estavam em tratamento com corticoesteróides (WEYANT, 1994).

Diversos estudos têm apontado o consumo de cigarros como um importante fator, de ordem sistêmica, que pode influenciar os níveis de sucesso dos implantes osseointegráveis. JONES & TRIPLETT (1992) observaram que a maioria dos pacientes que apresentavam dificuldades no reparo ósseo de implantes associados a enxertos ósseos eram fumantes. O tabagismo também tem sido relacionado com altas taxas de perda precoce de implantes (De BRUYN & COLLAERT, 1994; GORMAN et al., 1994). Estudos de longa duração têm demonstrado que os pacientes fumantes apresentam um maior índice de insucesso nas reabilitações com implantes (BAIN & MOY, 1993; WALLACE, 2000) e uma maior perda óssea ao redor dos implantes já osseointegrados (HAAS et al., 1996; LINDQUIST et al., 1997). Além disso, os pacientes fumantes apresentaram menor grau de sucesso em implantes colocados em seios maxilares que receberam enxertos (KAN et al., 1999).

## **2.2 – Impacto do consumo de cigarros de tabaco na saúde geral**

O impacto do consumo de cigarros na saúde geral tem sido amplamente discutido na literatura médica. Sabe-se que o hábito de fumar está intimamente relacionado com um maior risco de doenças cardíacas e vários tipos de câncer. Observa-se ainda uma forte correlação com as doenças obstrutivas pulmonares crônicas, doenças vasculares periféricas, enfisema pulmonar, osteoporose e diabetes (World Health Organization-WHO, 2002).

A Organização Mundial da Saúde estima que o consumo de cigarros foi responsável por cerca de 3 milhões de mortes em 1990 e que esse número aumentou para cerca de 4,023 milhões de mortes em 1998. Estima-se ainda que o tabagismo será responsabilizado por 8,4 milhões de mortes em 2020, alcançando a marca de 10 milhões de mortes por ano em 2030 (WHO, 2002).

Outra estimativa da Organização Mundial da Saúde afirma que há cerca de 1,1 bilhão de fumantes no mundo. Embora o consumo de tabaco tenha diminuído nos países desenvolvidos, observa-se um grande aumento nos países em desenvolvimento. A população chinesa tem sido muito estudada no que diz respeito ao hábito de fumar, pelo fato de ser uma população jovem em que dois terços dos adultos do sexo masculino são fumantes. Foram realizados dois grandes estudos avaliando o reflexo do tabagismo nessa população. O primeiro deles investigou a causa de morte de 1 milhão de pessoas em meados da década de 80 e o segundo acompanhou fumantes adultos. Os resultados desses estudos mostraram que 12% das mortes ocorridas na China eram atribuídas ao consumo de cigarros, valor muito próximo aos encontrados em países desenvolvidos (14,5%) (WHO, 2002).

Um outro aspecto importante é a influência que a fumaça de cigarro tem sobre as pessoas que convivem com fumantes (fumantes passivos). Nos EUA, o fumo passivo provoca cerca de 3000 mortes por câncer de pulmão por ano, enquanto as outras formas de poluição em ambiente externo causam cerca de 100 mortes de câncer de pulmão por ano. Observa-se, ainda, que a exposição à fumaça de cigarro pode agravar a asma e outros problemas respiratórios, principalmente em crianças. As substâncias presentes na fumaça de cigarro influenciam também as patologias cardíacas, pois elas afetam o músculo do coração, interferem no potencial dos vasos sanguíneos de regular a pressão arterial, aumentam a formação de bloqueios nos vasos (o que leva a ataques cardíacos) e tornam o sangue mais viscoso (WHO, 2002).

Inúmeros estudos já relataram os efeitos prejudiciais do consumo de cigarros de tabaco e do fumo passivo sobre a saúde geral, porém muitos governos relutam em tomar medidas para o controle do tabagismo pelo fato da indústria produtora de cigarros ser uma importante fonte de empregos para a população e de recursos financeiros para o governo. Entretanto, em 1999, o banco mundial realizou um estudo e constatou que medidas de restrição ao tabagismo, como o aumento das taxas, não causaria, em longo prazo, diminuição do número de empregos e traria muitos benefícios à saúde geral da população, além de economia com gastos médicos e hospitalares (WHO, 2002).

### **2.2.1 - Características da fumaça do cigarro**

A fumaça de cigarro é uma mistura complexa de gases e partículas que possui mais de 4000 substâncias potencialmente tóxicas, incluindo 43 substâncias cancerígenas (HAVERSTOCH & MANDRACHIA, 1998). A fase gasosa é composta principalmente por monóxido e dióxido de carbono, nitrogênio, oxigênio, cianeto de hidrogênio, acroleína,

acetaldeído, formaldeído (SILVERSTEIN, 1992). Já a fase particulada tem como constituintes principais nicotina, água, nitratos, nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HANES et al., 1991).

A composição da fumaça varia de acordo com o tipo de tabaco e também com a preparação, como compactação do fumo, comprimento da coluna, características do filtro de papel (RAMOS & RAMOS, 1998). Além disso, outro aspecto importante é a temperatura de queima, que é mais alta nos fumantes que já apresentam dificuldades na respiração (RAMOS & RAMOS, 1998).

Quando a fumaça é inalada para dentro dos pulmões, muitos dos seus constituintes tóxicos têm partículas cujo tamanho é suficiente para afetar diretamente os cílios ou ultrapassar a barreira ciliar e penetrar na corrente sanguínea, alcançando outras regiões do organismo. Individualmente e em combinação, essas substâncias podem alterar as condições necessárias para a reparação tecidual (SILVERSTEIN, 1992). O primeiro relato dos efeitos deletérios do consumo de cigarros sobre a cicatrização foi publicado em 1977 por MOSELY & FINSETH, que observaram uma pior cicatrização de feridas na mão de um fumante com arterioesclerose. A partir daí, diversos trabalhos têm relacionado o tabagismo com dificuldades na reparação tecidual (JONES & TRIPLETT, 1992; TONETTI et al., 1995; ROSEN et al., 1996; SCABBIA et al., 2001).

A nicotina, o monóxido de carbono e o cianeto de hidrogênio são os elementos da fumaça de cigarro mais comumente relacionados a um pior do processo de reparo (SILVERSTEIN, 1992; HAVERSTOCH & MANDRACHIA, 1998). Outros componentes da fumaça de cigarro, como a acroleína e o acetaldeído, têm mostrado *in vitro* um efeito prejudicial na proliferação e adesão de células importantes para o processo de cicatrização

(fibroblastos) (CATTANEO et al., 2000). Autores como SILVERSTEIN (1992), relatam ainda, que outros constituintes da fumaça de cigarro também podem ter efeitos negativos sobre a reparação tecidual.

A nicotina é a razão primária pela qual as pessoas consomem produtos do tabaco, possui alto poder viciante e seu uso crônico pode causar dependência psicológica e física (ROBBERS et al., 1997). Ao ser consumida, produz estimulação primária transitória seguida de depressão persistente de todos os gânglios nervosos simpáticos e parassimpáticos. Entre seus efeitos estão: taquicardia, estado de alerta, diminuição dos reflexos profundos e tônus muscular esquelético (GENNARO, 1998), além de promover uma sensação de disposição durante as primeiras horas do dia e de relaxamento, principalmente em situações de estresse (ROBBERS et al., 1997). Presente nas folhas secas do tabaco (*Nicotiana tabacum*) na forma de malatos ou citratos (ROBBERS et al., 1997) é classificada como um alcalóide, inodoro e incolor. Em contato com o ar adquire cor escura e odor característico do cigarro (RAMOS & RAMOS, 1998). Alguns de seus efeitos podem prejudicar os processos de reparo, como a liberação de catecolaminas que diminuem a perfusão tecidual e a alteração no metabolismo dos fibroblastos (TRIPTON & DABBOUS, 1995), além da diminuição da proliferação de hemácias, macrófagos e fibroblastos (SHERWIN & GASTWIRTH, 1990).

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor, inodoro, insípido e não irritante que resulta da combustão incompleta da matéria orgânica (KLAASSEN, 1996). É o poluente mais encontrado na atmosfera inferior, e um grande número de mortes acontece anualmente devido a sua inalação (KLAASSEN, 1996). Corresponde a 4 % da fumaça de cigarro (HAVERSTOCH & MANDRACHIA, 1998), sua toxicidade deve-se à alta

afinidade pela hemoglobina. Esse gás se liga à hemoglobina nos capilares pulmonares e forma um composto altamente estável. Nessa forma, a hemoglobina não transporta oxigênio (O), pois ambos os gases reagem com os mesmos grupamentos da molécula (KLAASSEN, 1996). Como a afinidade pelo CO é cerca de 220 vezes maior que pelo O, o CO apresenta seus efeitos mesmo em baixas concentrações (KLAASSEN, 1996). Indivíduos normais têm níveis de CO ligado à hemoglobina que variam de 0,5 a 1,0%, já nos indivíduos fumantes esses níveis podem variar de 1 a 20 %. A redução na capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue é proporcional à quantidade de hemoglobina ligada ao CO. Entretanto, a quantidade de O disponível para os tecidos é ainda menor pela influência inibitória da carboxihemoglobina na dissociação de qualquer molécula de oxihemoglobina ainda disponível (KLAASSEN, 1996). Esse conjunto de fenômenos pode diminuir a quantidade de O presente nos tecidos em reparação, gerando reflexos negativos nessas áreas (SHERWIN & GASTWIRTH, 1990).

Outro componente da fumaça de cigarro que pode influenciar negativamente a reparação tecidual é o cianeto de hidrogênio, substância altamente tóxica utilizada em diversas áreas como inseticida e até como gás letal em execuções. O cianeto tem uma afinidade muito alta pelo ferro no estado férrico. Quando absorvido, reage prontamente com o ferro trivalente da citocromo oxidase na mitocôndria. A respiração celular é inibida resultando em acidose láctica e hipóxia citotóxica (KLAASSEN, 1996). Essas alterações enzimáticas na respiração celular podem prejudicar o processo de reparação dos tecidos (MOSELY & FINSETH, 1977).

Os aldeídos são formados pela combustão incompleta de hidrocarbonetos e pela oxidação dessas moléculas pela luz solar (KLAASSEN, 1996). Existem diversos tipos de

aldeídos. Os mais freqüentes na atmosfera são o formaldeído e a acroleína, presentes também na fumaça de cigarro. Outro aldeído muito comum na fumaça de cigarro é o acetaldeído. O formaldeído pode causar irritação da mucosa nasal, ocular e vias aéreas superiores. A acroleína é muito mais tóxica que o formaldeído e é uma das substâncias que confere a qualidade irritante da fumaça do cigarro. Tal substância produz diminuição da freqüência respiratória e aumento da resistência das vias aéreas superiores. Um estudo recente (CATTANEO et al., 2000) observou que a acroleína e o acetaldeído alteram a proliferação e adesão dos fibroblastos gengivais *in vitro* e sugere que esses efeitos podem ocorrer *in vivo*.

### **2.2.2 – Fumaça de cigarro e seus componentes: Estudos *in vitro***

Alguns trabalhos *in vitro* têm demonstrado que a fumaça de cigarro e seus componentes apresentam efeitos negativos em culturas de células ósseas. RAMP et al. (1991) estudaram o efeito da nicotina sobre culturas de células tipo osteoblasto. Os resultados mostraram que a nicotina inibiu a atividade da fosfatase alcalina e a síntese de colágeno num padrão dose-dependente. Não foram observados efeitos da nicotina sobre as proteínas não-colágenas e observou-se uma estimulação da síntese de DNA.

No ano de 1999, YUHARA et al. avaliaram a influência da nicotina sobre o metabolismo ósseo de culturas de células. Para esse estudo foram utilizadas 3 linhagens de células: clonais osteogênicas da calvária de ratos (ROB-C26), clonais pré-osteoblásticas da calvária de camundongos (MC3T3-E1) e células tipo osteoblasto retiradas de uma co-cultura de células da medula óssea de ratos. Os resultados revelaram que a nicotina

estimulou a deposição de Ca e a atividade da fosfatase alcalina nas células ROB-C26. Por outro lado ambas as atividades foram diminuídas nas células MC3T3-E1. Observou-se ainda que a nicotina afetou a diferenciação das células tipo osteoblasto. Os autores dessa pesquisa concluíram que a nicotina pode ter um efeito crítico sobre o metabolismo ósseo.

Em 2001, LIU et al. realizaram um experimento avaliando a ação direta da fumaça de cigarro sobre células osteoprogenitoras humanas. Para isso, células da medula óssea foram isoladas de indivíduos normais e cultivadas em monocamadas e em um gel tridimensional de colágeno tipo 1. Em ambas as condições de cultura, a fumaça de cigarro inibiu a proliferação das células osteoprogenitoras num padrão dose-dependente. Observou-se também que a fumaça de cigarro impediu a diferenciação das células osteoprogenitoras em células tipo osteoblasto e que as culturas em monocamadas estavam mais susceptíveis aos efeitos adversos da fumaça de cigarro.

Muitos estudos também têm sido realizados com o objetivo de observar os efeitos da fumaça de cigarro e seus componentes sobre os fibroblastos. Essas células têm uma função crítica no metabolismo do tecido conjuntivo, sendo importantes para os tecidos normais e em reparação. De maneira geral, as culturas de fibroblastos apresentam-se como uma monocamada de células fusiformes, superfície lisa, alinhamento paralelo e mínima sobreposição (TRIPTON & DABBOUS, 1995; JAMES et al., 1999). Já as culturas submetidas à ação da nicotina mostram células com arranjo desorganizado, sobreposições, anatomia alterada, vacuolização do citoplasma, redução do conteúdo protéico e destruição das membranas celulares (RAULIN et al., 1988; TRIPTON & DABBOUS, 1995; TANUR et al., 2000).

PEACOCK et al. (1993) também avaliaram a influência da nicotina em culturas de fibroblastos gengivais. Entretanto, seus resultados foram conflitantes com os citados anteriormente. Observou-se nesse estudo que altas concentrações de nicotina não produziram nenhum efeito nas culturas e que, em baixas concentrações, a nicotina estimulou a reprodução celular. Os autores sugeriram que a nicotina não seria a única substância envolvida nas respostas teciduais provocadas pelo tabaco e que outros agentes presentes na fumaça poderiam ser responsáveis pelos efeitos negativos.

No mesmo ano, JAMES et al. (1999) investigaram a ação da nicotina e do seu metabólito primário, a cotinina, sobre culturas de fibroblastos do ligamento periodontal humano (FLP). Os resultados revelaram que a nicotina inibiu a adesão e o crescimento dos FLP em todas as concentrações estudadas ( $>1\text{mg/ml}$  e  $>0,5\text{ mg/ml}$ ). Já a cotinina parece inibir o crescimento e adesão dos FLP na maior concentração estudada ( $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ ), porém esse resultado não apresentou diferença estatisticamente significativa.

No ano seguinte, CATTANEO et al. (2000) pesquisaram a ação de dois outros componentes da fumaça de cigarro, a acroleína e o acetaldeído, sobre os fibroblastos gengivais humanos (FGH). FGH derivados de indivíduos saudáveis e sem inflamação gengival foram utilizados nessa pesquisa. Os resultados mostraram que as duas substâncias inibiam o crescimento e a proliferação dos FGH de maneira dose-dependente e que esses efeitos eram reversíveis, quando ambas as substâncias eram removidas do meio de cultura, após 3 dias de exposição.

### **2.2.3 - Fumaça de cigarro e seus componentes: Estudos *in vivo***

Em 1993, BROULIK & JARAB estudaram a influência da nicotina sobre a concentração óssea mineral em ratos. Foram incluídos no estudo 32 ratos, divididos em 4 grupos iguais e submetidos ao seguinte tratamento: A- controle, B- nicotina via água de bebedouro, C- castração e D- castração e nicotina via água de bebedouro. Após 56 dias, os animais foram sacrificados e o fêmur analisado. Os resultados revelaram que os animais dos grupos B e D (grupos que receberam nicotina) apresentaram uma significativa redução na densidade óssea e no componente ósseo mineral, quando comparados aos outros grupos.

UENG et al. (1997) estudaram o efeito da fumaça de cigarro sobre o reparo ósseo de tíbias de coelhos submetidas a um procedimento cirúrgico de alongamento. Foram utilizados 38 animais divididos em 2 grupos (teste: fumaça de cigarro e controle). A tíbia direita de cada animal foi alongada 5 mm. 5 animais de cada grupo foram sacrificados 4, 6 e 8 semanas pós-operatórias para os testes de resistência mecânica, e 1 animal de cada grupo foi sacrificado 2, 4, 6 e 8 semanas pós-operatórias, para as análises histológicas de reparo ósseo. Os resultados demonstraram que os animais submetidos à fumaça de cigarro obtiveram menor resistência no teste mecânico e que, histologicamente, a reabsorção do tecido de granulação, formação óssea e remodelação foi prejudicada.

Num estudo seguinte de metodologia similar, UENG et al. (1999) avaliaram o efeito da fumaça de cigarro sobre a densidade óssea mineral em coelhos após um procedimento cirúrgico de alongamento de tíbia. Nesse estudo, foram utilizados 12 coelhos Nova Zelândia que foram divididos em 2 grupos (Teste: fumaça de cigarro e Controle). Os animais foram sacrificados 6 semanas após a realização das cirurgias. Os resultados

mostraram que a fumaça de cigarro diminuiu a resistência à torção e a densidade mineral dos animais do grupo teste.

HOLLINGER et al. (1999) avaliaram o efeito da nicotina sobre o reparo ósseo em ratos que receberam enxerto ósseo autógeno. Para isso, foram criados defeitos bilaterais (4 mm de diâmetro) na região parietal de 60 animais, nos quais o lado esquerdo servia como leito doador e era deixado cicatrizar espontaneamente, e o lado direito recebia o enxerto. Parte da amostra recebeu nicotina em 3 concentrações distintas via água do bebedouro (12,5 mg/ml, 25 mg/ml e 50 mg/ml) e foi comparada com animais que não receberam nicotina. Os resultados revelaram que não houve diferenças no reparo ósseo dos defeitos que receberam enxerto autógeno, entretanto a nicotina influenciou negativamente o reparo dos leitos doadores.

Em 1999, FUNG et al. investigaram o efeito da nicotina sobre o osso e os hormônios calcitropicos de ratas adultas velhas. Foram utilizados no experimento 30 animais divididos em 3 grupos: A- solução salina fisiológica (n=9), B- nicotina numa dosagem de 3mg/kg/dia através de bomba osmótica (n=10) e C- nicotina numa dosagem de 4,5mg/kg/dia através de bomba osmótica (n=11). Após 3 meses de administração de nicotina, os resultados mostraram que os animais dos grupos B e C apresentaram uma diminuição no armazenamento de vitamina D. Além disso, os ratos do grupo C mostraram uma menor área vertebral, menor densidade mineral e uma taxa de aposição óssea endocortical mais baixa quando comparados aos do grupo A.

NOCITI et al. (2000) analisaram o papel da nicotina na progressão da periodontite induzida por ligaduras em ratos. Para isso, foram utilizados 20 ratos divididos em 4 grupos, 1 controle e 3 testes que receberam as seguintes concentrações de nicotina por

ml de solução fisiológica: 0,13 µl, 0,19 µl e 0,26 µl. Concluiu-se que a nicotina potencializou a progressão da doença periodontal num padrão não dose-dependente.

Num estudo subsequente realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores, NOCITI et al. (2001) utilizaram a mesma metodologia para avaliar a influência de outras dosagens de nicotina na progressão da doença periodontal em ratos (0,37, 0,57 e 0,73 mg de nicotina/kg). Os resultados desse estudo mostraram um efeito dose-dependente da nicotina sobre a progressão da doença periodontal e, além disso, observou-se que a nicotina parece ter uma ação deletéria direta sobre os tecidos periodontais.

STEFANI et al. (2002) avaliaram a influência da nicotina sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio. Foram utilizados nesse experimento 32 coelhos que receberam 2 implantes em cada tibia (um de superfície usinada e um jateado com óxido de alumínio). Após a colocação dos implantes, os animais foram divididos em 4 grupos que receberam: a) solução fisiológica, b) 0,18 mg de nicotina/kg/dia, c) 0,56 mg de nicotina/kg/dia e d) 0,93 mg de nicotina/kg/dia. Aos 42 dias pós-operatórios, os animais foram sacrificados e secções não descalcificadas foram analisadas histometricamente através dos seguintes parâmetros: contato direto osso-implante e preenchimento ósseo das roscas. Embora tenha sido observada uma tendência numérica de que a nicotina influenciou negativamente o contato ósseo para os implantes de superfície usinada, essa diferença não foi estatisticamente significativa (média + desvio padrão: a) 34,98 + 7,52; b) 33,58 + 6,4; c) 30,13 + 4,97; d) 27,79 + 3,93). Concluiu-se, nesse estudo, que a nicotina parece não influenciar o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio.

### **2.3- Efeitos do consumo de cigarros sobre os implantes dentais.**

Em 1992, JONES & TRIPLETT analisaram retrospectivamente 15 pacientes (5 tabagistas e 10 não tabagistas) que receberam enxerto ósseo e simultânea colocação de implantes de titânio. Os autores relataram que 5 pacientes apresentaram cicatrização prejudicada, definida como perda de osso e/ou do implante. Desses 5 pacientes, 4 eram fumantes. Concluiu-se nesse estudo que, embora outros fatores possam ter influenciado nos resultados, o tabagismo parece ser um fator de grande importância para o sucesso desse tipo de procedimento cirúrgico.

Em 1993, BAIN & MOY realizaram o primeiro estudo clínico que demonstrou objetivamente uma diferença estatística significativa entre os níveis de sucesso obtidos em indivíduos fumantes e não fumantes. Foram colocados 2194 implantes tipo Branemark em 540 pacientes, acompanhados longitudinalmente por 6 anos. O índice de insucesso para esses indivíduos foi de 5,92% (130 implantes). Entretanto, ao classificar os pacientes em fumantes e não fumantes, constatou-se que 390 implantes foram colocados em fumantes e que o índice de insucesso nesses pacientes foi de 11,28% (44 implantes). Já nos não-fumantes foram colocados 1804 implantes com apenas 4,76% (86 implantes) de falhas. A conclusão dessa investigação relata que o consumo de cigarros é um fator significativo no aumento do índice de falhas dos implantes dentais.

De BRUYN & COLLAERT (1994) avaliaram, através de um estudo clínico retrospectivo, o efeito do tabagismo sobre o insucesso de implantes antes do recebimento de cargas funcionais. Foram instalados 452 implantes, sendo 208 na mandíbula e 244 na maxila. Observou-se que a taxa de insucesso na mandíbula foi muito pequena (1 implante/0,5%) e nenhum efeito prejudicial do tabagismo foi encontrado. Por outro lado, 10

implantes falharam na maxila (4%). Ao agrupar os pacientes, constatou-se que 7 em 78 (9%) implantes falharam em fumantes e 3 em 166 (1%) implantes em não-fumantes. Os resultados revelaram, ainda, que apenas 4% dos pacientes não fumantes apresentaram implantes que falharam, e essas falhas estavam muito relacionadas a uma pobre qualidade óssea. No grupo de pacientes fumantes, 31% dos voluntários apresentaram falhas mesmo com o uso de implantes longos, em regiões com excelente qualidade óssea e que possibilitavam boa estabilidade inicial. Concluiu-se, através desse estudo, que embora o tabagismo não seja o único aspecto relacionado ao insucesso de implantes, ele é um fator a ser considerado nas falhas antes do carregamento funcional.

BAIN (1996) pesquisou a influência da suspensão temporária do consumo de cigarros na taxa de sucesso dos implantes dentais. Criou-se um protocolo, sugerindo que os pacientes fumantes deixassem de fumar 1 semana antes do procedimento cirúrgico e mantivessem essa suspensão por mais 8 semanas, após a colocação dos implantes. Todos os pacientes foram avisados sobre os resultados de trabalhos prévios que encontraram menores taxas de sucesso em pacientes tabagistas e aconselhados a seguir as recomendações previstas no protocolo. Foram colocados 233 implantes do tipo Branemark em 78 pacientes divididos em 3 grupos: A-não-fumantes, B-fumantes e C-fumantes que seguiram as recomendações do protocolo. Os resultados mostraram que o grupo A obteve um menor índice de insucessos que grupo o B. Os pacientes do grupo C também apresentaram melhores resultados, quando comparados ao grupo B. Embora diferenças numéricas entre os grupos A e C tenham sido constatadas, estas não foram estatisticamente significantes. A conclusão desse estudo relata que o protocolo proposto parece ser eficiente na melhora da

taxa de sucesso de implantes dentais em pacientes tabagistas, entretanto, mais estudos são necessários com uma amostra maior e outros sistemas de implantes.

HAAS et al. (1996) estudaram a relação entre o consumo de cigarros e os tecidos periimplantares. Participaram do estudo 107 pacientes fumantes (366 implantes) e 314 pacientes não fumantes (1000 implantes) que foram avaliados clínica e radiograficamente durante o período experimental. Os resultados não revelaram diferenças entre os grupos no que diz respeito ao nível de higiene oral. Também não foram observadas diferenças em nenhum dos parâmetros avaliados nos implantes colocados na arcada inferior. Por outro lado, o grupo dos pacientes tabagistas mostrou valores maiores para o índice de sangramento (fumantes: 1,65 e não-fumantes: 0,85), profundidade de bolsa periimplantar (fumantes: 4,32mm e não-fumantes: 2,78mm) e perda óssea detectada radiograficamente (fumantes: 4,0mm e não-fumantes: 1,53mm) para a região da maxila. Conclui-se, através desses dados, que os pacientes fumantes têm um maior risco para o desenvolvimento de periimplantite.

LEMONS et al. (1997), durante um estudo clínico multicêntrico, observaram que a taxa de falhas na terapia com implantes era cerca de duas vezes maior nos pacientes fumantes. Em vista disso, os pesquisadores alteraram os critérios de seleção de pacientes durante a realização da pesquisa, passando a incluir apenas indivíduos fumantes considerados de baixo risco. Os resultados parciais, até o terceiro ano de acompanhamento, mostraram que no primeiro ano do estudo a taxa de falhas foi de 4,8% para os fumantes e 2,8% para os não-fumantes, no segundo ano de 3,6% para os fumantes e 2,7% para os não-fumantes e no terceiro ano de 2,8% para os fumantes e 2,5% para os não-fumantes. Concluiu-se então que os critérios mais rígidos para a inclusão de tabagistas promoveram

uma diminuição do número de falhas dentro desse grupo, reduzindo-as para valores próximos aos encontrados entre os pacientes não fumantes.

LINDQUIST et al. (1997) pesquisaram a associação entre tabagismo e a perda óssea ao redor de implantes osseointegrados na região mandibular. 45 pacientes (21 fumantes e 24 não fumantes) foram acompanhados por um período de 10 anos após a reabilitação com prótese fixa. O nível ósseo foi medido através de radiografias intrabucais, as informações sobre o tabagismo foram obtidas por uma detalhada entrevista e os níveis de higiene oral foram registrados por índices de acúmulo de placa. Apenas 3 implantes (1% dos implantes) foram perdidos durante o estudo. A perda óssea média durante o período experimental foi de 1 mm. Entretanto, essa perda foi cerca de 2 vezes maior nos pacientes fumantes (sexo masculino: 1,4 mm e sexo feminino: 1,2 mm) que nos não-fumantes (sexo masculino: 0,6 mm e sexo feminino: 0,7 mm) e foi diretamente correlacionada com o número de cigarros consumidos. Em vista desses resultados, os autores concluíram que o tabagismo é o principal fator associado à perda óssea ao redor de implantes.

ZITZMANN et al. (1999) avaliaram, através de um estudo retrospectivo, a influência de vários fatores sobre a regeneração óssea guiada ao redor de implantes. Dentre os parâmetros avaliados, observou-se que o preenchimento dos defeitos periimplantares dos pacientes fumantes (82%) foi menor que o dos não fumantes (88,1%), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Ainda no ano de 1999, KAN et al. realizaram um estudo retrospectivo investigando a influência do consumo de cigarros sobre o índice de sucesso de implantes colocados em seios maxilares que receberam enxertos ósseos. Participaram do estudo 60 pacientes (16 fumantes e 44 não-fumantes) que receberam 228 implantes. Setenta implantes

foram colocados em 26 seios maxilares de fumantes e, 158 implantes, em 58 seios maxilares de não-fumantes. Os pacientes não fumantes apresentaram uma maior taxa de sucesso (82.7%) que os pacientes fumantes (65.3%). Entretanto, não foi encontrada uma correlação entre a quantidade de cigarros consumida e o número de falhas de implantes. Concluiu-se, através deste estudo, que o tabagismo parece ser prejudicial ao sucesso de implantes colocados em seios maxilares que receberam enxertos ósseos.

Em um estudo mais recente, WALLACE (2000) também avaliou a relação entre o consumo de cigarros e a taxa de falha dos implantes de titânio. Participaram dessa pesquisa 56 pacientes que receberam 187 implantes e foram acompanhados por um período de 4 anos. Os resultados mostraram uma taxa de insucesso de 16,6% para os fumantes e 6,9% para os não-fumantes. Concluiu-se que o tabagismo é um fator de risco para a perda de implantes dentais.

EKFELDT et al. (2001) realizaram um estudo retrospectivo para identificar os fatores relacionados com a perda de implantes. Foram selecionados 54 pacientes divididos em 2 grupos: a - pacientes que perderam pelo menos metade dos implantes que receberam e b - pacientes que não perderam nenhum implante. Para uma melhor padronização da amostra os participantes do grupo B foram escolhidos de acordo com sua similaridade aos pacientes do grupo A. Levou-se em consideração, principalmente, o número de implantes colocados, a data de colocação, o sexo e a idade. Diversos aspectos relacionados à perda precoce e tardia de implantes foram abordados. Em relação ao consumo de cigarros, observou-se que a quantidade de fumantes severos (consumo > que 10 cigarros/dia) era 4 vezes maior no grupo A. Além disso, os autores relataram que tabagismo, bruxismo e falta de suporte ósseo eram fatores a serem considerados na prevenção da perda de implantes.

### **3- MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1- Características da amostra**

Foram utilizados 34 ratos adultos, machos, da raça Wistar, pesando entre 300 e 400 g. Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas com acesso a comida e água *ad libitum*. Antes dos procedimentos cirúrgicos, os animais passaram por um período de 5 dias para a aclimação ao ambiente do laboratório. Durante todo o período do estudo, os animais foram mantidos nas mesmas condições ambientais. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com animais da UNICAMP (protocolo 242-1).

#### **3.2- Procedimento Cirúrgico**

Os implantes utilizados foram do tipo osseointegrável, rosqueável, superfície usinada, compostos por titânio comercialmente puro com as seguintes dimensões: 4,0 mm de comprimento e 2,2 mm de diâmetro (AS Technology Ltda, São José dos Campos, SP, Brasil). Antes da cirurgia, os animais foram pesados e, de acordo com seu peso corpóreo, foram anestesiados com solução de ketamina (1ml/Kg/IM) (Francotar<sup>®</sup>; Virbac do Brasil Industria e Comércio LTDA, Roseira, S.P., Brasil) e cloridrato de xylasina (0,3 ml/kg/IM) (Virbaxil<sup>®</sup>; Virbac do Brasil Industria e Comércio LTDA., Roseira, S.P., Brasil).

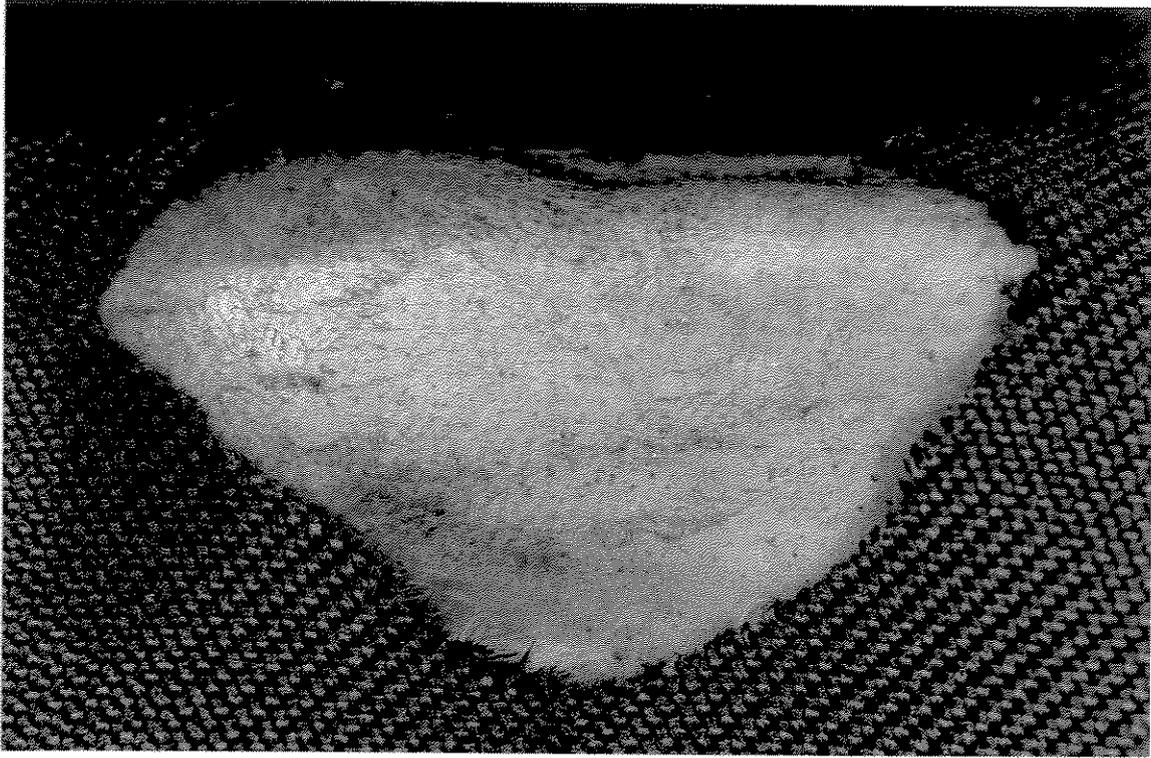
A região cutânea correspondente ao campo operatório recebeu tricotomia, e uma solução iodada (Riodeine Degermante<sup>®</sup>; Indústria Farmacêutica Rioquímica LTDA., São José do Rio Preto, S.P., Brasil) foi utilizada para a anti-sepsia do local (FIG.1). Com uma lâmina de bisturi número 15, foi realizada uma incisão de aproximadamente 1,5 cm,

proporcionando a exposição do tecido muscular, que foi divulsionado, permitindo o acesso à tibia do animal (FIG.2).

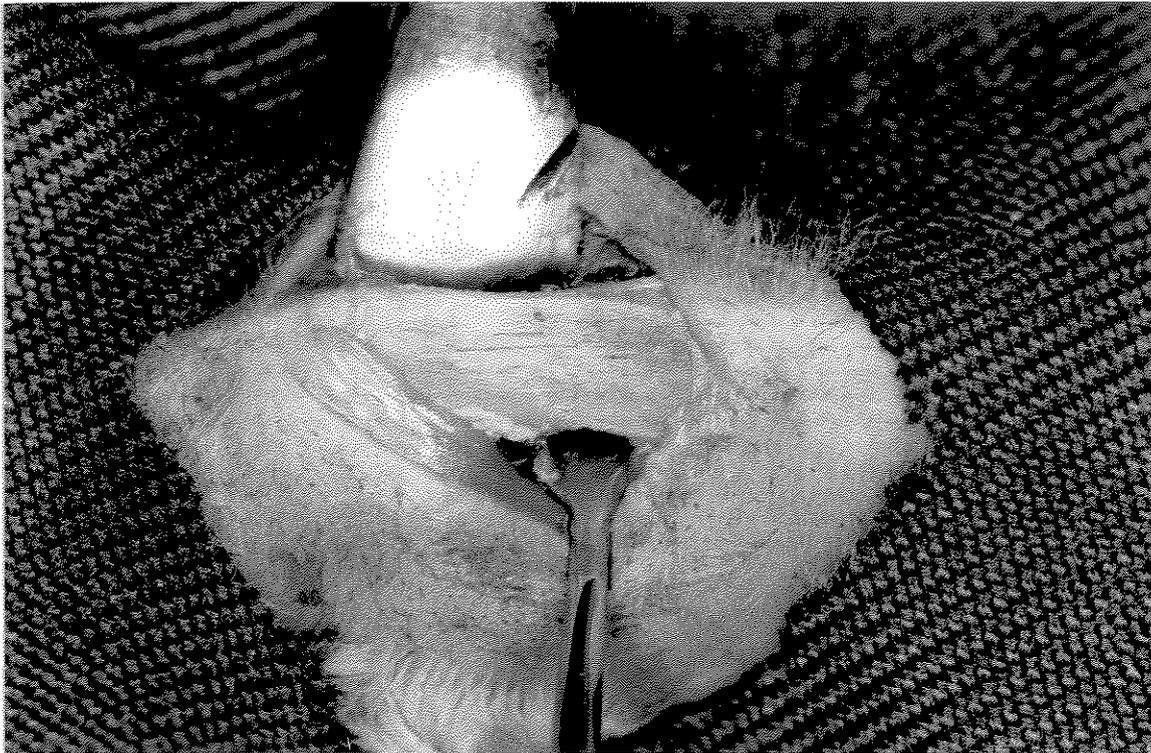
Utilizando-se um motor elétrico e um contra-ângulo redutor 16:1 (1000rpm) e uma broca tipo lança (AS Technology Ltda, São José dos Campos, SP, Brasil), leitos bicorticais com a dimensão final de 2 mm de diâmetro foram preparados (FIG.3) para a colocação dos implantes de acordo com um protocolo preestabelecido (ADELL et al., 1981). Os leitos foram irrigados com solução salina fisiológica para a remoção de fragmentos que poderiam prejudicar a adaptação do implante.

Os implantes foram manualmente rosqueados até que estivessem estabilizados nas duas corticais ósseas (FIG.4). Os tecidos foram reposicionados e suturados em massa com fio de seda (Ethicon, Johnson & Johnson Produtos Profissionais LTDA., São José dos Campos, S.P., Brasil). Uma solução iodada (Riodeine Degermante<sup>®</sup>; Indústria Farmacêutica Rioquímica LTDA., São José do Rio Preto, S.P., Brasil) foi novamente aplicada sobre a área operada (FIG.5).

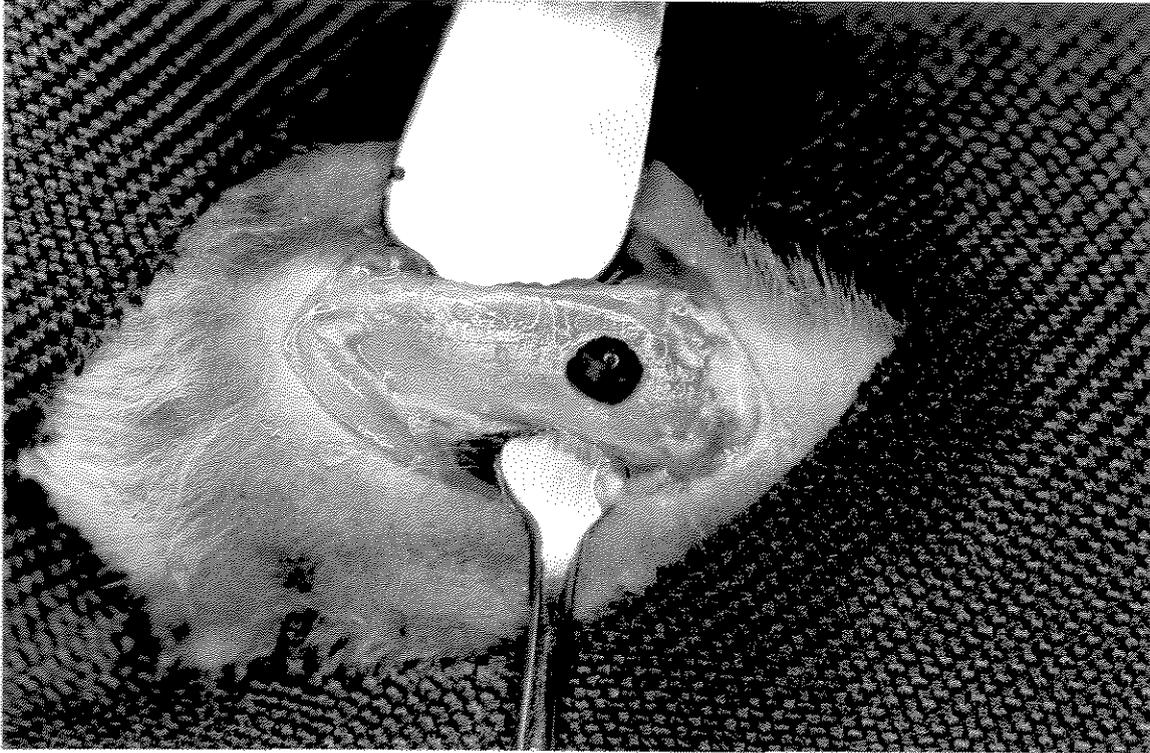
Após a cirurgia, os animais receberam uma dose única de antibiótico via intramuscular (1 ml/Kg/IM) (Pentabiótico<sup>®</sup>; Whitehall LTDA, São Paulo, S.P., Brasil). Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas durante todo o período experimental, e nenhuma restrição de movimentação ou alimentação foi feita após a cirurgia.



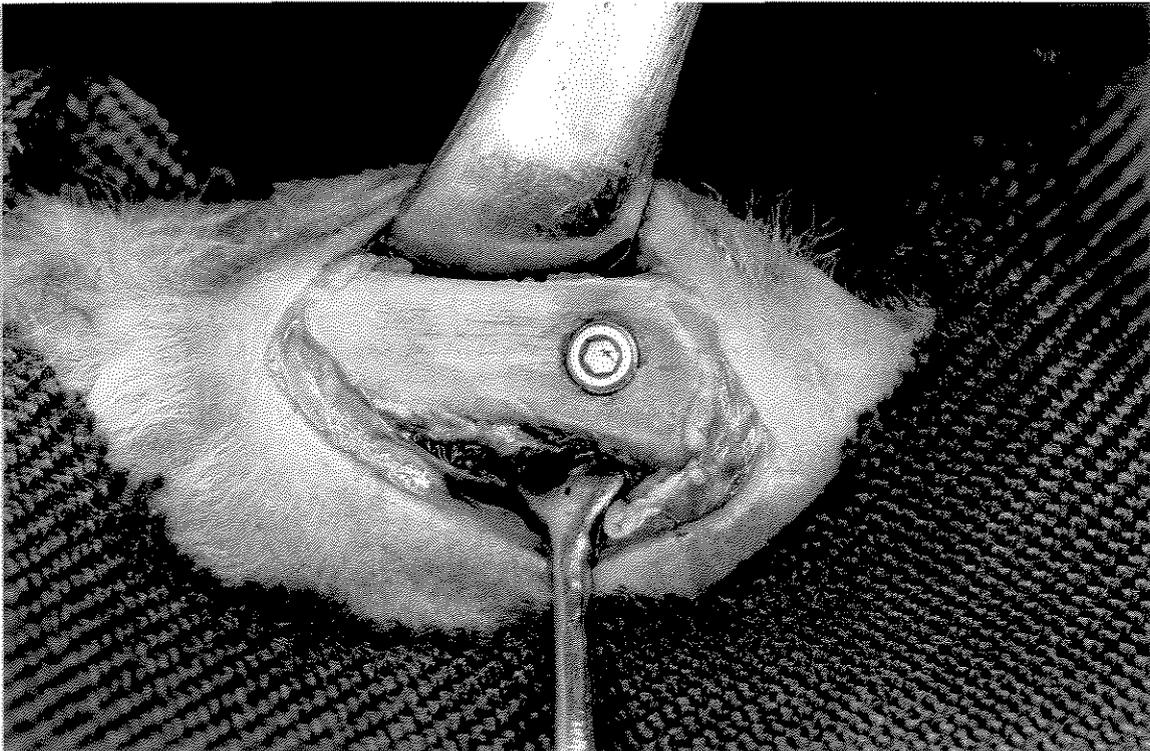
**Figura 1:** região da tíbia a ser operada após a tricotomia e anti-sepsia



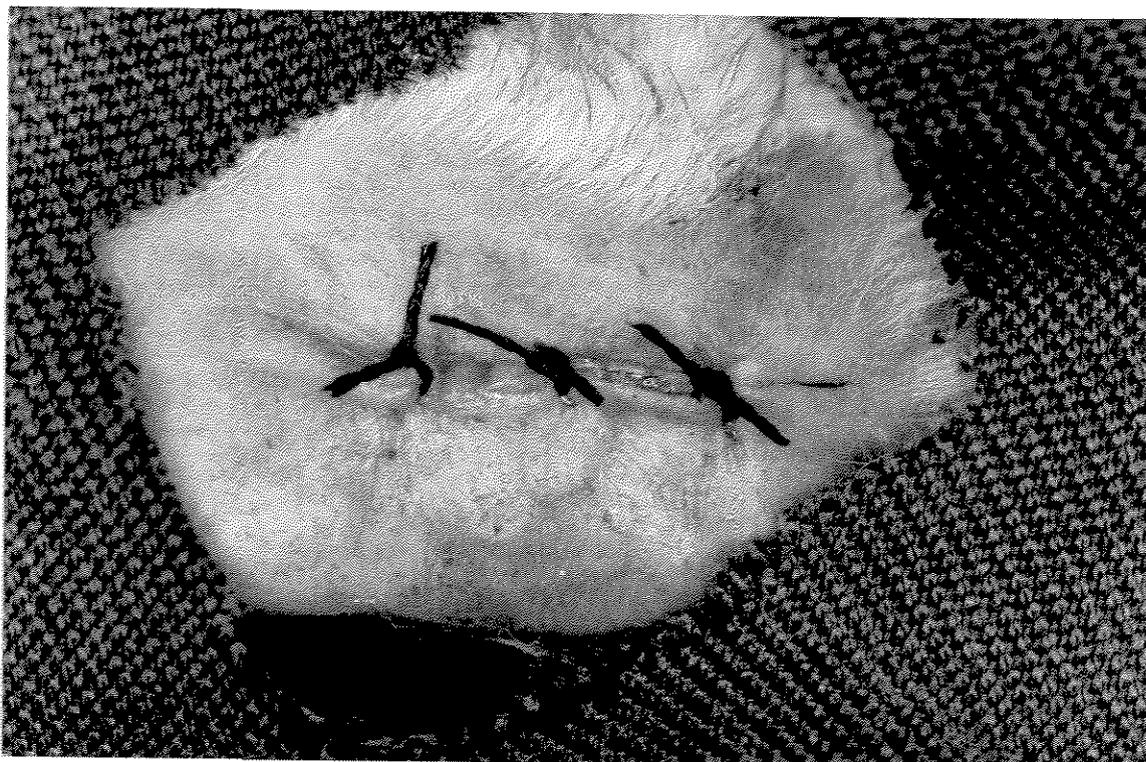
**Figura 2:** incisão linear de 1,5 cm e afastamento dos tecidos para a exposição da tíbia do animal



**Figura 3:** leito bicortical confeccionado com broca lança em contra-ângulo redutor 16:1



**Figura 4:** implante de titânio comercialmente puro, superfície usinada tendo como dimensões 4,0 mm de comprimento e 2,2 mm de diâmetro inserido em leito bicortical



**Figura 5:** tecidos reposicionados através de suturas simples interrompidas

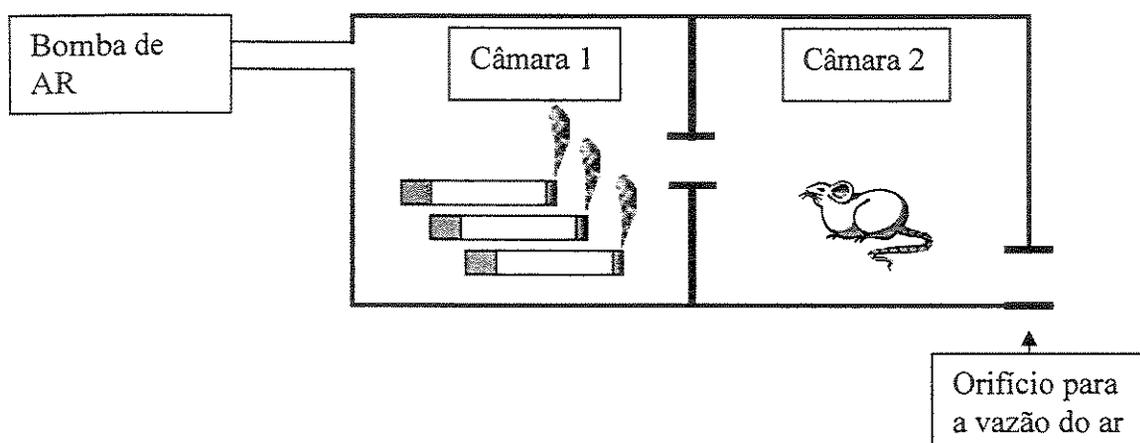
### **3.3- Exposição a Fumaça de Cigarro:**

Após a colocação dos implantes, os animais foram divididos em 2 grupos experimentais:

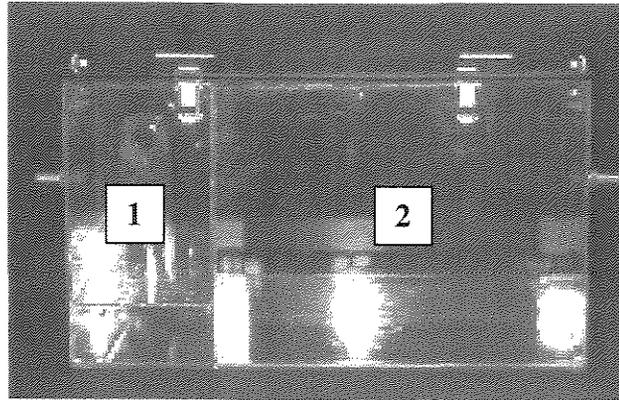
**Grupo 1 (controle)** – 19 ratos que não foram expostos à fumaça de cigarro em nenhum momento durante o período experimental.

**Grupo 2 (teste)** – 15 ratos que foram expostos à fumaça de 10 cigarros com concentração de 1,3 mg de nicotina, 16,5 mg de alcatrão e 15,2 mg de monóxido de carbono por três períodos diários, durante 60 dias. Inicialmente, os animais foram submetidos a um período de adaptação que era constituído de 2 dias: no primeiro dia ficavam expostos por 3 períodos de 5 minutos, no segundo dia, por 3 períodos de 7 minutos e, a partir do terceiro dia, os animais eram expostos em 3 períodos diários de 8 minutos.

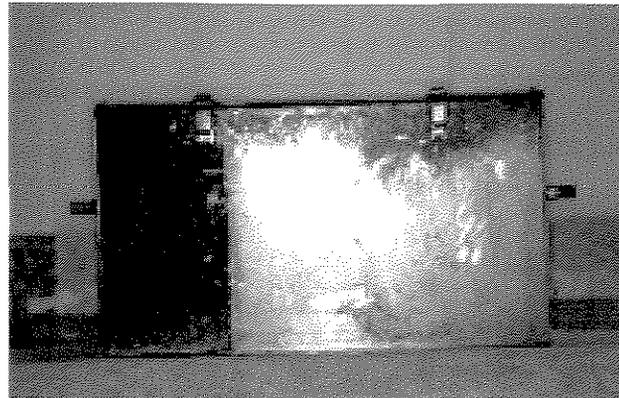
A metodologia utilizada para a exposição dos animais à fumaça foi descrita inicialmente por LE MESURIER et al. (1983) e posteriormente modificada (CENDON-FILHA, 1993). Trata-se de um recipiente de acrílico transparente, com dimensões de 45 X 25 X 20 cm<sup>3</sup>, composto por 2 câmaras interligadas por um orifício. Na primeira ficam armazenados os cigarros acesos. Nessa parte há também uma entrada por onde é bombeado ar, formando uma corrente que leva a fumaça para a segunda câmara, onde ficam os animais. Na segunda câmara há outro orifício que dá vazão ao ar bombeado (FIG. 6) (FIG.7) (FIG.8).



**Figura 6:** Desenho esquemático representando o mecanismo de exposição à fumaça. Observa-se a câmara 1 onde os cigarros eram posicionados e a câmara dois, onde os animais permaneciam durante a exposição à fumaça de cigarro.



**Figura 7:** Aparato utilizado para a exposição à fumaça de cigarro. Câmara 1- local onde ficavam posicionados os cigarros e câmara 2- compartimento destinado aos animais durante as exposições.



**Figura 8:** Aparato utilizado para a exposição à fumaça de cigarro após o término das exposições

### **3.4 – Processamento Histométrico**

Os animais foram sacrificados 60 dias após a colocação dos implantes através da administração de uma dose letal de anestésico. Após o sacrifício dos animais, os espécimes foram removidos em blocos (implante/ osso circundante) e colocados em formalina neutra tamponada a 4%. Após a fixação e lavagem em água, os blocos foram desidratados em solução de álcool etílico sob constante agitação.

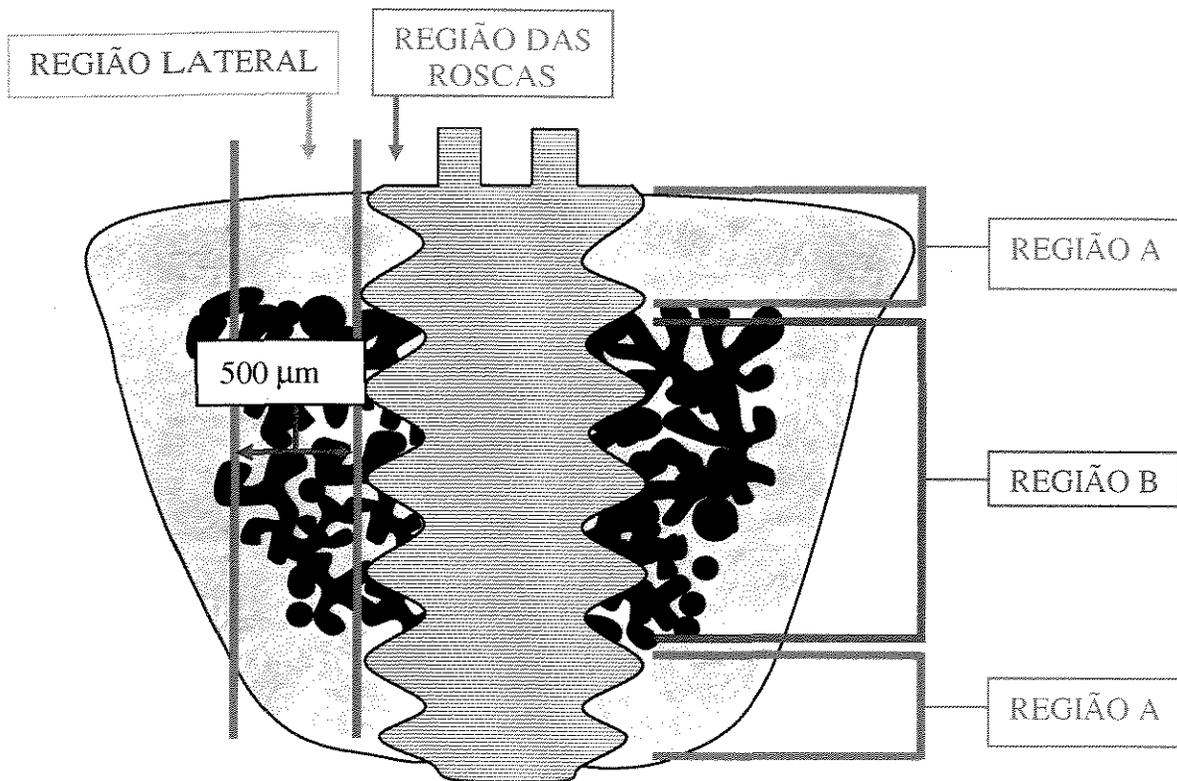
Os blocos foram submetidos à infiltração plástica com misturas de glicolmetacrilato (Technovit 7200 VLC – Kulzer, Wehrheim, Alemanha) e álcool etílico, seguindo variações gradativas, finalizando com infiltrações de glicolmetacrilato puro, sob agitação constante. Após a infiltração, os blocos foram incluídos em metilmetacrilato puro, e foi realizada a polimerização da resina.

Os blocos foram removidos do molde e montados em uma lâmina acrílica (Technovit 4000 - Kulzer, Wehrheim, Alemanha). Através de um sistema de corte (Exakt – Cutting and Grinding System, Apparatebau GmbH, Hamburgo, Alemanha) foi realizado o corte preliminar (300 –500  $\mu\text{m}$ ). Essa secção foi submetida a um microdesgaste, que resultou em uma secção de aproximadamente 20 a 30  $\mu\text{m}$  de espessura, que foi corada com solução de azul de toluidina para avaliação histométrica.

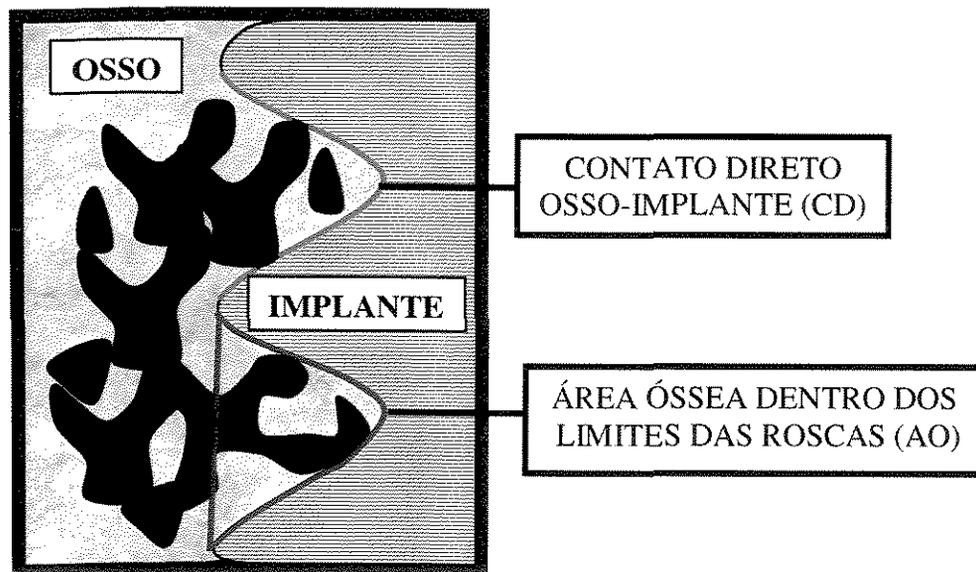
Com o auxílio de um programa para análise de imagens (Image Pro<sup>®</sup>, Media Cybernetics, Silver Spring, MD, EUA) foram avaliados os seguintes parâmetros:

- 1) **DO**: densidade óssea (em porcentagem) na região adjacente ao implante (500  $\mu\text{m}$  lateralmente à superfície do implante) (FIG. 9).
- 2) **AO**: área do tecido ósseo dentro dos limites das roscas de cada implante (em porcentagem) (FIG. 10).
- 3) **CD**: extensão de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante (em porcentagem) (FIG. 10).

Os resultados foram obtidos separadamente para região cortical (A) e medular (B) e analisados estatisticamente.



**Figura 9:** Desenho esquemático representando a divisão entre o osso cortical (região A), osso medular (região B) e a divisão entre a área delimitada para a análise da densidade óssea na região lateral (fora das roscas do implante) e a área dentro dos limites das roscas.



**Figura 10:** Desenho esquemático representando a área a ser analisada dentro das roscas dos implantes e os 2 parâmetros avaliados: área de tecido ósseo dentro dos limites das roscas (AO) e extensão de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante (CD).

### **3.5- Análise Estatística**

Uma vez obtidos os dados de cada implante, médias representativas de cada animal foram obtidas e comparadas estatisticamente entre os grupos (análise intergrupos) com o auxílio do teste não paramétrico de Mann-Whitney ( $\alpha= 5\%$ ). Quando detectada diferença estatística, o teste não paramétrico para comparações múltiplas ( $\alpha= 5\%$ ) foi utilizado para detectar a diferença.

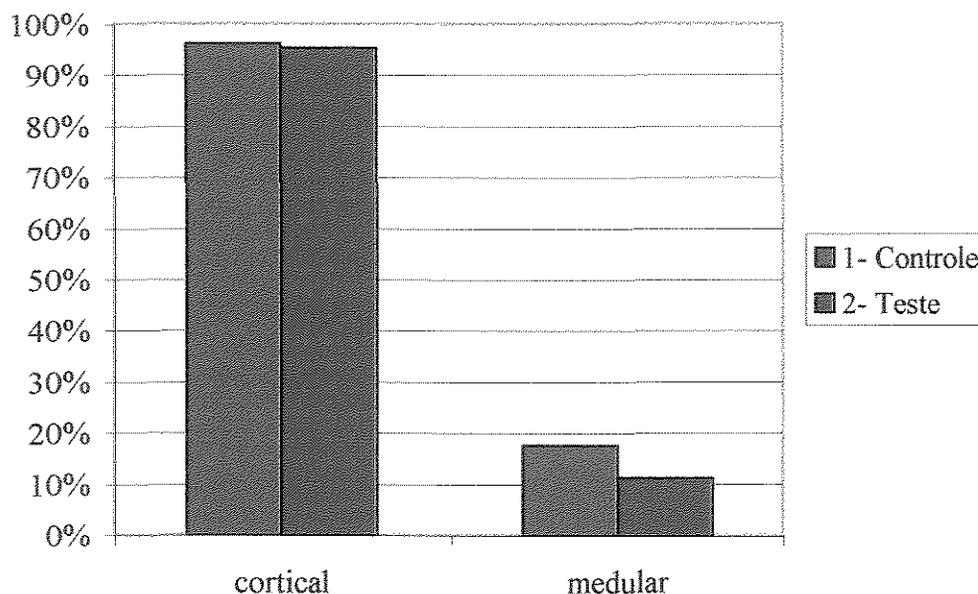
## **4 – RESULTADOS:**

### **4.1 - Observações clínicas:**

No início deste experimento foram selecionados 40 animais. Entretanto, 6 animais morreram antes da data designada para o sacrifício (5 animais do grupo 2 e 1 animal do grupo 1). Destes, 2 animais (1 do grupo 1 e 1 do grupo 2) morreram devido a complicações durante a anestesia e os demais (todos do grupo 2) morreram durante os primeiros 3 dias (período inicial de adaptação à exposição à fumaça). Os animais do grupo 2 que sobreviveram ao período de adaptação mantiveram-se vivos até o final do experimento. Uma observação clínica relevante para os animais do grupo 2 foi o desenvolvimento de problemas respiratórios durante o período experimental, o que dava um forte indício de que o método de exposição à fumaça estava sendo eficiente. Além disso, os animais do grupo 2 também apresentaram perda de peso durante o período experimental, mas essa não foi estatisticamente significativa.

### **4.2 - Densidade óssea na região adjacente ao implante (em porcentagem) (DO):**

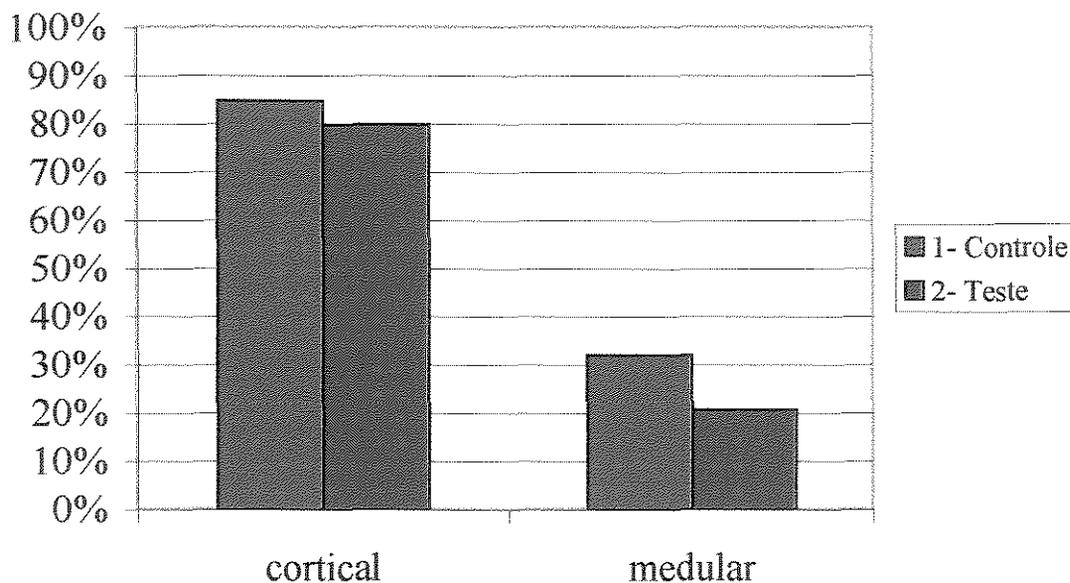
Os resultados deste estudo revelam que, para a região A (cortical), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ( $96,18\% \pm 1,08$  /  $95,38\% \pm 1,17$  para os grupos 1 e 2, respectivamente) ( $P=0,82$ ). Já na região B (medular), os animais do grupo 2 apresentaram uma redução estatisticamente significativa da densidade óssea adjacente ao implante ( $17,57\% \pm 6,45$  /  $11,30\% \pm 6,81$  para os grupos 1 e 2, respectivamente) ( $P=0.029$ ) quando comparados aos animais do grupo 1. Resultados representados no gráfico 1.



**Gráfico 1:** Médias, em percentagem, da densidade óssea das regiões cortical e medular adjacentes ao implante, para os grupos 1 e 2.

#### 4.3 – Área do tecido ósseo dentro dos limites das roscas dos implantes (em percentagem) (AO):

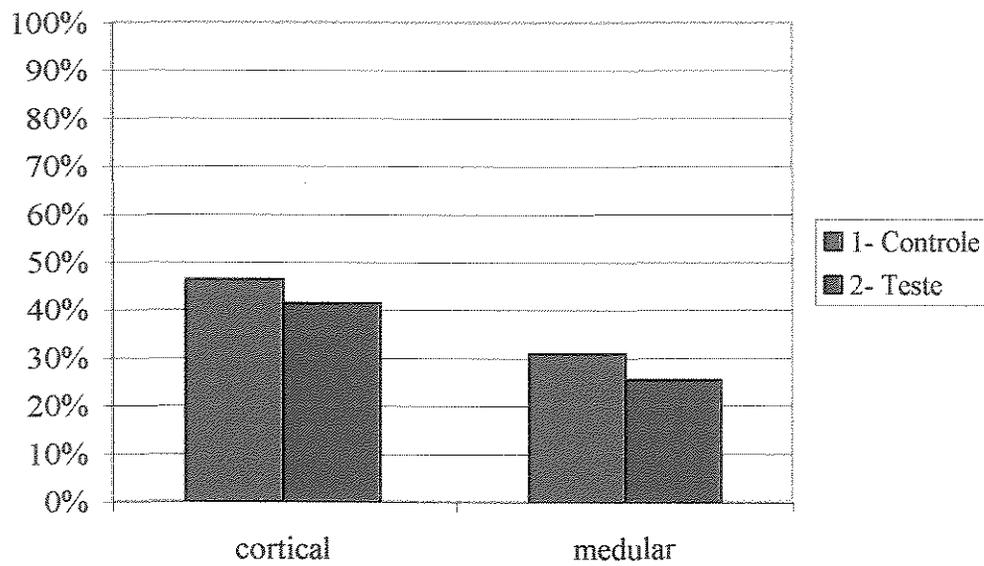
Observou-se neste estudo que, em ambas as regiões avaliadas (cortical e medular), os animais do grupo 2 apresentaram uma menor área de tecido ósseo dentro dos limites das roscas, quando comparados aos animais do grupo 1, e essa diferença mostrou-se estatisticamente significativa ( $84,73\% \pm 4,77$  /  $79,85\% \pm 6,17$  para os grupos 1 e 2 na região A, respectivamente -  $P < 0,001$ ; e  $32,01\% \pm 6,62$  /  $20,71\% \pm 8,57$  para os grupos 1 e 2 na região B, respectivamente -  $P = 0,03$ ). Resultados representados pelo gráfico 2.



**Gráfico 2:** Médias, em porcentagem, da área óssea dentro das roscas dos implantes nas regiões cortical e medular, para os grupos 1 e 2.

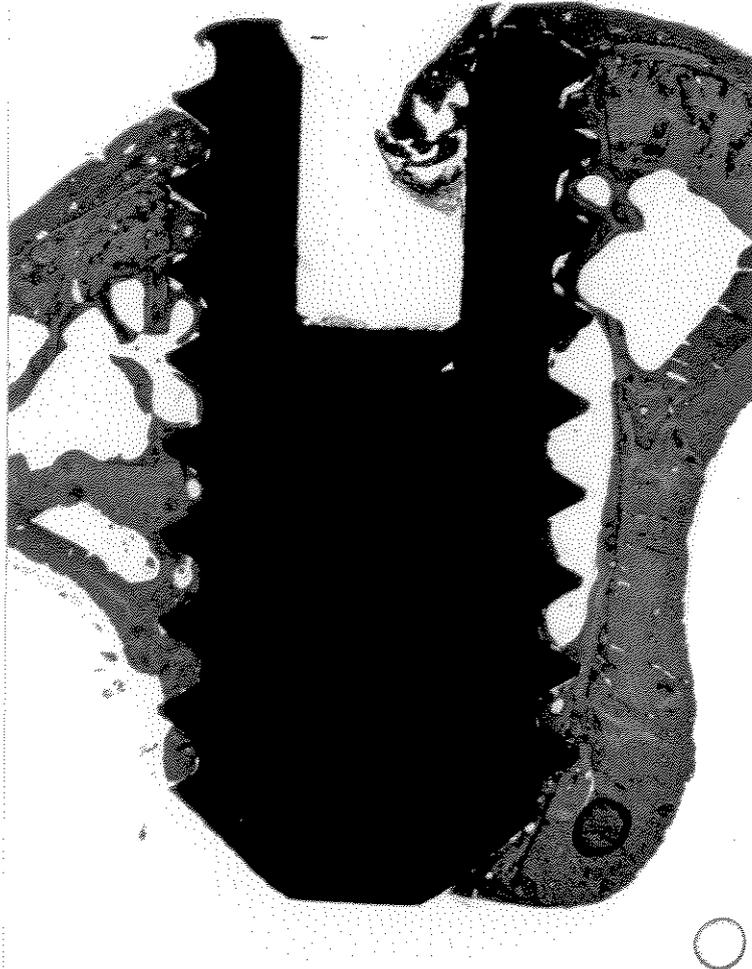
#### **4.4 – Extensão do tecido ósseo em contato direto com a superfície dos implantes (em porcentagem) (CD):**

Os resultados do presente estudo mostram que, para a extensão de tecido ósseo em contato direto com o superfície do implante, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos 1 e 2 para ambas as regiões avaliadas ( $46,35\% \pm 12,55$  /  $41,39\% \pm 15,64$  para os grupos 1 e 2 na região A, respectivamente -  $P=0,34$ ; e  $30,88\% \pm 9,74$  /  $25,55\% \pm 13,34$  para os grupos 1 e 2 na região B, respectivamente -  $P=0,28$ ). Resultados representados no gráfico 3.



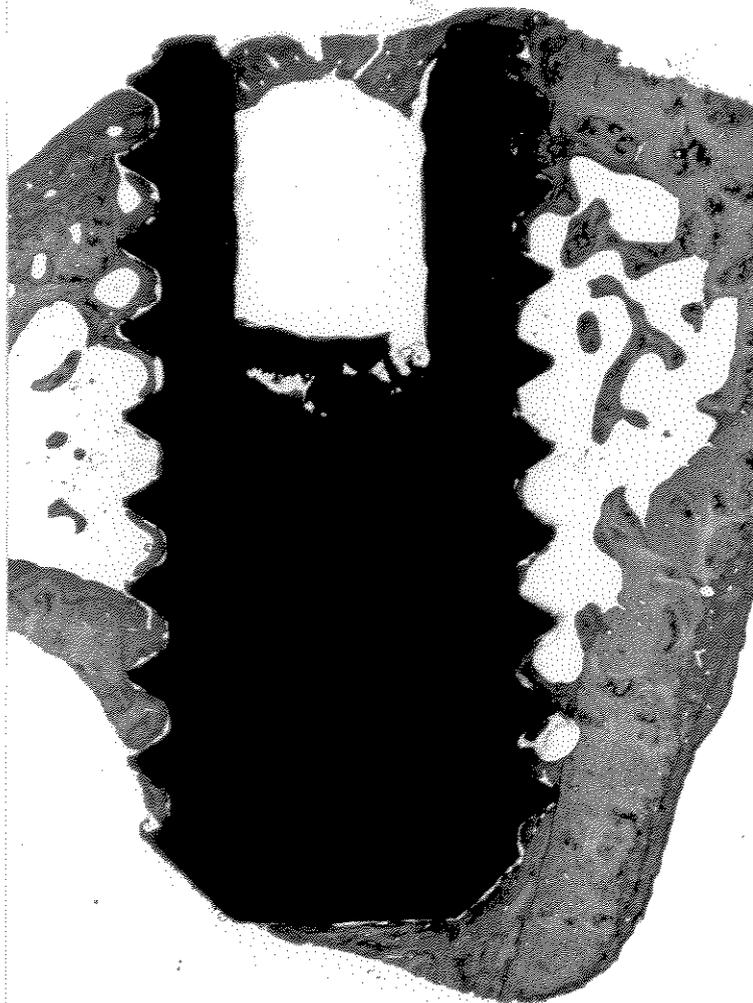
**Gráfico 3:** Médias, em porcentagem, da extensão de tecido ósseo em contato direto com a superfície dos implantes das regiões cortical e medular, para os grupos 1 e 2.

**Grupo A (controle)**



**Figura 11** – Fotomicrografia de um implante do grupo A (controle), ilustrando a formação óssea dentro das roscas e a densidade óssea na região adjacente ao implante (azul de toluidina, aumento 6,25x).

## Grupo B (Teste)



**Figura 12** – Fotomicrografia de um implante do grupo B (teste), ilustrando a formação óssea dentro das roscas e a densidade óssea na região adjacente ao implante (azul de toluidina, aumento 6,25x).

## **5 – DISCUSSÃO:**

O presente estudo investigou, através de métodos histológicos, a influência da inalação intermitente da fumaça de cigarro sobre o tecido ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratos. Analisando-se os implantes como um todo, não foram observadas diferenças para nenhum dos parâmetros histométricos propostos (DO, AO e CD). Entretanto, baseados nos trabalhos de MOTOHASHI et al. (1999) e PAN et al. (2000), que relataram uma maior influência dos fatores sistêmicos na região de osso medular, avaliaram-se também as regiões de osso cortical (região A) e medular (região B) separadamente. Ao analisar as regiões separadamente, observou-se que, ao contrário do que acontecia com os implantes como um todo, uma influência do tratamento era detectada. A AO ao redor dos implantes foi significativamente influenciada pela inalação da fumaça de cigarro, quando comparada aos animais não expostos, em ambas as regiões avaliadas. Para a DO foram detectadas diferenças na região B. Por outro lado, não foram observadas diferenças para o CD em nenhuma das regiões estudadas.

UENG et al. (1997 e 1999), utilizando um mecanismo pelo qual coelhos foram expostos à fumaça de cigarro, observaram que a exposição intermitente à fumaça de cigarro diminuiu a mineralização durante o processo de reparo ósseo da distração osteogênica. No presente estudo, foi utilizado um dispositivo semelhante para expor os animais à fumaça de cigarro, entretanto, algumas alterações nas dimensões da câmara foram realizadas com o objetivo de proporcionar a colocação de 5 ratos ao mesmo tempo (45 X 25 X 20 cm<sup>3</sup>). A quantidade de cigarros utilizada em cada exposição (10 cigarros) foi determinada através de estudos pilotos que demonstraram ser esse o volume máximo de fumaça de cigarro que os animais suportavam durante um período de 60 dias, submetidos a um regime de exposição de 3

períodos diários de 10 minutos. Além disso, alguns animais (4 ratos) apresentaram maior sensibilidade a tais volumes de fumaça e morreram antes do final do período experimental. CENDON-FILHA (1993), utilizando um protocolo semelhante (ratos em uma câmara de exposição e 10 cigarros/exposição) relataram que os animais desenvolveram enfisema pulmonar após 2 anos de exposição diária. Em vista disso, o volume de fumaça de cigarro a que os animais foram expostos parece ser muito semelhante ao que os fumantes pesados são submetidos. Entretanto, os níveis plasmáticos da nicotina não foram determinados no presente estudo. Portanto, uma estimativa absoluta de quantidade de fumaça absorvida pelos animais e a sua comparação com os fumantes humanos não podem ser estabelecidas.

Os resultados do presente estudo indicam que a inalação da fumaça de cigarro pode resultar num menor volume ósseo ao redor dos implantes de titânio. Alguns estudos *in vitro* fornecem informações importantes para a compreensão dos possíveis mecanismos de ação da fumaça de cigarro e seus componentes sobre o reparo e metabolismo ósseo. Sabe-se que a nicotina, importante componente da fumaça de cigarro, apresenta, *in vitro*, efeitos diretos de inibição da atividade da fosfatase alcalina e síntese de colágeno em células tipo osteoblasto (RAMP et al., 1991). Além disso, pode alterar a diferenciação de células tipo osteoblasto (YUHARA et al., 1999). Outros estudos têm demonstrado que a nicotina altera a organização e a morfologia de culturas de fibroblastos, células que exercem importantes funções durante os processos de reparação (TRIPTON & DABBOUS, 1995; TANUR et al., 1999). LIU et al. (2001) observaram que a fumaça de cigarro apresenta efeitos diretos sobre células osteoprogenitoras humanas, inibindo a diferenciação e proliferação destas células. Estudos *in vitro* também foram realizados avaliando a ação da acroleína e do acetaldeído sobre fibroblastos

gingivais (CATTANEO et al., 2000). Os resultados destes trabalhos mostraram que estes componentes da fumaça de cigarro também inibiam a proliferação dos fibroblastos.

Além da ação direta que algumas substâncias da fumaça de cigarro apresentam sobre as células envolvidas no reparo ósseo, é importante destacar que o consumo de cigarros de tabaco pode gerar uma menor nutrição nestas áreas. Os tecidos em reparação apresentam alta atividade metabólica necessitando de um grande suprimento sanguíneo e uma grande disponibilidade de oxigênio. Os osteoblastos são células que precisam de altas taxas de oxigênio para a produção de tecido osteóide e são altamente sensíveis a variações na disponibilidade deste gás. A nicotina promove uma diminuição do suprimento sanguíneo pela liberação de catecolaminas que resultam numa vasoconstrição e conseqüente diminuição da perfusão tecidual (REUS et al., 1984). Sabe-se também que a nicotina diminui a produção de prostaciclina, uma prostaglandina que é responsável pela vasodilatação durante o processo de reparo (NADLER et al., 1983). Além disso, o monóxido de carbono liga-se à hemoglobina nos capilares pulmonares e forma um composto altamente estável. Nessa forma, a hemoglobina não transporta oxigênio ( $O_2$ ), pois ambos os gases reagem com os mesmos grupamentos da molécula (KLAASSEN, 1996). Como a afinidade pelo CO é cerca de 220 vezes maior que pelo  $O_2$ , o CO apresenta seus efeitos mesmo em baixas concentrações (KLAASSEN, 1996). A quantidade de  $O_2$  disponível para os tecidos é ainda menor pela influência inibitória da carboxihemoglobina na dissociação de qualquer molécula de oxihemoglobina ainda disponível (KLAASSEN, 1996). Este conjunto de fenômenos descritos acima e os possíveis efeitos diretos das substâncias presentes na fumaça de cigarro podem, em conjunto ou isoladamente, fornecer indícios da relação entre o consumo de cigarros e o menor volume ósseo observado nos animais do grupo teste.

BAIN & MOY (1993) publicaram o primeiro trabalho relatando os efeitos negativos do tabagismo na taxa de sucesso dos implantes osseointegrados. A taxa de falha dos fumantes foi de 11,28% (44/390), enquanto os não-fumantes apresentaram uma taxa significativamente menor (4.76% - 86/1804). Essa observação foi confirmada posteriormente em diferentes populações utilizando diversos sistemas de implantes. DE BRUYN & COLLAERT (1994) avaliaram o efeito do consumo de cigarros nas falhas de implantes antes da colocação de cargas funcionais. A taxa de falhas foi de 9% nos fumantes e 1% nos não-fumantes e foi estatisticamente significativa. Os autores concluíram que o consumo de cigarros é um fator de extrema importância nas falhas de implantes antes do recebimento de forças mastigatórias. GORMAN et al. (1994) avaliaram mais de 2000 implantes e concluíram que o consumo de cigarros é um fator que prejudica sua taxa de sucesso. LINDQUIST et al. (1997) concluíram que o tabagismo era o fator de maior importância correlacionada com o aumento da perda óssea peri-implantar. LAMBERT et al. (2000) relataram que, após 3 anos, os implantes osseointegrados colocados em fumantes tinham 1,5 vezes mais riscos de falha do que nos pacientes não fumantes, mas ambos os grupos apresentaram um alto índice de sucesso (94% versus 91.1% para fumantes e não-fumantes, respectivamente). A diferença entre fumantes e não-fumantes relatada por LAMBERT et al. (2000) (2,9%) é quase metade da relatada por BAIN & MOY (1993) (6,52%). Possivelmente, essa discrepância se deve ao fato de BAIN & MOY (1993) terem estudado apenas implantes usinados, enquanto LAMBERT et al. (2000) estudaram, na grande maioria, implantes com superfícies tratadas (hidroxiapatita), o que indica que o tipo de superfície pode influenciar na taxa de sucessos.

Embora a maioria das investigações clínicas tenha sugerido que o consumo de cigarros prejudicaria o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio, portanto implicaria em

falhas mais precoces, os resultados deste estudo sugerem que o consumo de cigarros pode estar mais relacionado com uma pobre qualidade óssea ao redor dos implantes, o que pode levar a uma menor resistência à carga após a instalação das próteses. Um achado similar foi relatado por EKFELODT et al. (2001). Esses autores observaram num estudo retrospectivo que o número de implantes perdidos pelos pacientes fumantes era significativamente maior após o recebimento de cargas oclusais (22) do que antes dessas cargas (9). Por outro lado, deve-se considerar que os fumantes não começam a fumar após a colocação do implante, mas têm fumado por um período muito maior. Com isso, o tecido ósseo tem sido exposto aos componentes da fumaça de cigarro por muitos anos. Contudo, estudos são necessários para estabelecer se há diferenças na resposta dos animais, quando estes são submetidos a grandes períodos de exposição à fumaça antes da colocação dos implantes e se um protocolo de abstinência do consumo de cigarros, num período que antecede e sucede a colocação dos implantes, promoveria algum efeito na resposta dos animais.

Alguns aspectos devem ser considerados antes da tentativa de extrapolar os resultados do presente estudo para os humanos. Primeiramente, o efeito local do consumo de cigarros não está presente neste estudo. Além disso, os implantes não foram submetidos a cargas oclusais e, conseqüentemente, não se pode determinar as reais implicações de um menor volume ósseo na resposta a forças oclusais por longos períodos de tempo. E apesar do fato deste modelo animal em ratos ter sido utilizado para expressar a resposta dos implantes de titânio frente a diversas situações (SHIROTA et al., 1993; SHIROTA et al., 1994; YAMAZAKI et al., 1999; MOTOHASHI et al., 1999; GIGLIO et al., 2000; PAN et al., 2000), ele pode não reproduzir inteiramente os fenômenos ocorridos em seres humanos.

O presente estudo é parte de uma série de investigações realizadas nesta instituição que vem tentando documentar, em nível histológico, a influência do consumo de cigarros e/ou de seus componentes no reparo ósseo ao redor de implantes de titânio. Num estudo prévio STEFANI et al. (2002) estudaram a influência da administração da nicotina no reparo ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de coelhos. Foi observada uma tendência numérica a uma menor porcentagem de tecido ósseo em contato direto com a superfície dos implantes, porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, em um outro estudo, NOCITI et al. (2002) avaliaram o efeito da nicotina na densidade óssea ao redor de implantes inseridos em tíbias de coelhos. Foi concluído nesse estudo que a administração diária de nicotina não influenciava a densidade óssea ao redor de implantes de titânio. Portanto, dentro dos limites desses estudos prévios, foi concluído que a nicotina, por si só, não seria capaz de influenciar no reparo ósseo e, com isso, sugeriu-se a hipótese de que esses efeitos somente aconteceriam com a fumaça como um todo.

Essa hipótese parece ser confirmada pelos resultados obtidos com exposição dos animais à fumaça de cigarro. Embora a nicotina seja uma substância muito tóxica presente nos cigarros, não pode ser apontada como a única responsável pelas implicações clínicas da colocação de implantes em pacientes fumantes. Por outro lado, deve-se observar com cuidado os resultados dos trabalhos realizados com a nicotina injetável, pois nesses trabalhos os animais recebiam a droga apenas uma vez ao dia, enquanto que no presente estudo os animais eram submetidos à fumaça de cigarro por 3 períodos diários. Em vista disso, mais trabalhos são necessários para se determinar o real papel da nicotina sobre a reparação óssea *in vivo*, já que trabalhos *in vitro* têm demonstrado que, dependendo da concentração atingida por essa droga, ela pode ter efeitos deletérios ou estimulantes (RAMP et al., 1991; YUHARA et al., 1999). Se a

hipótese de que a nicotina não exerce efeitos adversos in vivo for confirmada, esta observação pode ser de grande interesse clínico. Protocolos de interrupção do consumo de cigarros, baseados no uso de adesivos transdérmicos de nicotina, podem ser delineados como uma alternativa para fumantes que necessitam de colocação de implantes e que apresentam dificuldade na interrupção do tabagismo no período pré e pós-operatório. Entretanto, devido a todos os limites do presente estudo mencionados anteriormente, mais estudos devem ser considerados com o objetivo de oferecer mais evidências científicas para a contra-indicação ou restrição da colocação de implantes em pacientes fumantes.

## **6 – CONCLUSÃO:**

Dentro dos limites do presente estudo, pode-se concluir que:

- a inalação da fumaça de cigarro proporcionou um menor volume de tecido ósseo na região das roscas dos implantes;

- a inalação da fumaça de cigarro promoveu uma menor densidade óssea na região medular adjacente aos implantes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ADELL, R. The surgical principles of osseointegration. In: WORTHINGTON, P., BRANEMARK, P-I. Advanced osseointegration surgery: Applications in the maxillofacial region. p.94-107, 1992.
- ADELL, R., LEKHOLM, U., ROCKLER, B., BRANEMARK, P.I. A 15 year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. **Int J Oral Surg.**, v.10, n.6, p. 387-416, Dec. 1981.
- BAIN, C.A. Smoking and implant failure: benefits of a smoking cessation protocol. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, v.11, n.6, p.756-759, nov-dez. 1996.
- BAIN, C.A., MOY, P.K. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, v.8, n.6, p.609-615, nov-dez. 1993.
- BRANEMARK, P.I., ADELL, R., BREINE, U., HANSSON, B.O., LINDSTROM, J., OHLSSON, A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I-experimental studies. **Scand J Plast Reconstr Surg.**, v.3, n.2, p.81-100, 1969.
- BRANEMARK, P.I., HANSSON, B.O., ADELL, R., BREINE, U., , LINDSTROM, J., HALLEN, O. et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. **Scand J Plast Reconstr Surg.**, v.11, p.1-132 1977. [supplement, 16].
- BROULIK, P.D., JARAB, J. The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content in mice. **Horm Metab Res.**, v.25, n.4, p.219-221, Apr. 1993.
- CATTANEO, V., CETTA, G., ROTA, C., VERZZONI, F., ROTA, M.T., GALLANTI, A. et al. Volatile components of cigarette smoke: effect of acrolein and acetaldehyde

- on human gingival fibroblasts in vitro. **J Periodontol.**, v.71, n.3, p.425-432, Mar. 2000.
- CENDON-FILHA, S.P. **Enfisema Pulmonar: Modelo experimental em ratos expostos a fumaça do cigarro.** Tese (mestrado). Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 1993.
- De BRUYN, H., COLLAERT, B. The effect of smoking on early implant failure. **Clin Oral Implants Res.**, v.5, n.4, p.260-264, Dec., 1994.
- EKFELDT, A., CHRISTIANSSON, U., ERIKSSON, T., LINDEN, U., LUNDQVIST, S., RUNCERANTZ, T. et al. A retrospective analysis of factors associated with multiple implant failures in maxillae. **Clin Oral Implants Res.**, v.12, n.5, p.462-474, Oct. 2001.
- ESPOSITO, M., HIRSCH, J.M., LEKHOLM, U., THOMSEN, P. Biological Factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II) Etiopathogenesis. **Eur J Oral Sci.**, v.106, n.3, p.721-764, Jun. 1998.
- FUNG, Y.K., IWANIEC, U., CULLEN, D.M., AKHTER, M.P., HAVEN, M.C., TIMMINS, P. Long-term effects of nicotine on bone and calciotropic hormones in adult female rats. **Pharmacol Toxicol.**, v.85, n.4, p.181-187, Oct. 1999.
- GENNARO, A.R. **Remington farmacia**, 19 ed., Buenos Aires, Editorial Medica Panamericana, 1998. 3020p.
- GIGLIO M.J., GIANNUNZIO, G., OLMEDO, D., GUGLIELMOTTI, M.B. Histomorphometric study of bone healing around laminar implants in experimental diabetes. **Implant Dent.**, v.9, n.2, p.143-149, 2000.

- GONZÁLEZ, Y.M., DE NARDIN, A., GROSSI, S.G., MACHTEI, E.E., GENCO, R.J., DE NARDIN, E. et al. Serum cotinine levels, smoking and periodontal attachment loss. **J Dent Res.**, v.75, n. 2, p.796-802, Feb. 1996.
- GORMAN, L. M., LAMBERT, P.M., MORRIS, H.F., OCHI, S., WINKLER, S. The effect of smoking on implant survival at second-stage surgery: DICRG Interim Report n. 5. Dental Implant. **Implant Dent.**, v.3, n.3, p.165-168, 1994.
- GUO, X. WANG, W.P., KO, J.K., CHO, C.H.. Involvement of neutrophils and free radicals in the potentiating effects of passive cigarette smoking on inflammatory bowel disease in rats. **Gastroenterology**, v.117, n.4, p. 884-892, oct. 1999.
- HAAS, R., HAIMBOCK, W., MAILATH, G., WATZEK, G. The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. **J Prosthet Dent.**, v.76, n.6, p.592-596, Dec., 1996.
- HANES, P.J., SCHUSTER, G.S., LUBAS, S. Binding, uptake and release of nicotine by human gingival fibroblasts. **J Periodontol.**, v.62, n.1, p.147-152, jan. 1991.
- HAVERSTOCK, B.D., MANDRACHIA, V.J. Cigarette smoking and wound healing: implications in foot and ankle surgery. **J Foot Ankle Surg.**, v.31, n.1, p.69-74, jan-feb. 1998.
- HOLLINGER, J.O., SCHMITT, J.M., HWANG, K., SOLEYMANI, P., BUCK, D. Impact os nicotine on bone healing. **J Biomed Mat Res.**, v.45, n.4, p.294-301, Jun. 1999.
- IYER, S., WEISS, C., MEHTA, A. Effects of drill speed on heat production and quality of bone formation in dental implant osteotomies. Part II: relationship between drill speed and healing. **Int J Prosthodont.**, v.10, n.6, p.536-540, nov-dez. 1997.

- JAFFIN, R.A., BERMAN, C. L. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. **J Periodontol.**, v.62, n.1, p.2-4, Jan. 1991.
- JAMES, J.A., SAYERS, N.M., DRUCKER, D.B, HULL, P.S. Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. **J Periodontol.**, v.70, n.5, p.518-525, May, 1999.
- JONES, J. K., TRIPLETT, R. G. The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.50, n.3, p.237-240, Mar., 1992.
- KAN, J.Y., RUNGCHARASSAENG, K., LOZADA, J.L., GOODACRE, C.J. Effects of smoking on implant success in grafted maxillary sinuses. **J Prosthet Dent.**, v.82, n.3, p.307-311, Sep., 1999.
- KLAASSEN, C.D. Agentes tóxicos ambientais não-metálicos. Poluentes atmosféricos, solventes e vapores, e pesticidas. *In*: GOODMAN, L.S. Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 9 ed. Rio de Janeiro, Mcgraw-Hill Interamericana, 1996, p.1240-1257.
- LAMBERT, P.M., MORRIS, H.F., OCHI, S. Positive effect of surgical experience with implants on second-stage implant survival. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.55, p.12-18, Dec. 1997. [supl.5]
- LE MESUIR, S.M., STEWART, B.W., LYKKE, A.W.. Injury to type-2 pneumocytes in rats exposed to cigarette smoke. **Environ Research.**, v.24, n.1, p.207-17, Feb. 1981.
- LEMONS, J. E., LASKIN, D.M., ROBERTS, W.E., TARNOW, D.P., SHIPMAN, C.JR., PACKZKOWSKY, C. et al. Changes in patient screening for a clinical

study of dental implants after increased awareness of tobacco use as risk factor.

**J Oral Maxillofac Surg.**, v.55, n.12, p.72-75, Dec., 1997. [Supplement 5]

LINDQUIST, L.W., CARLSSON, G.E., JEMT, T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. **Clin Oral Implants Res.**, v.7, n.4, p.329-336, Dec., 1996.

LINDQUIST, L.W., CARLSSON, G.E., JEMT, T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. **J Dent Res.**, v.76, n.10, p.1667-1674, Oct., 1997.

LIU, X.D., ZHU, Y.K., UMINO, T., SPURZEM, J.R., ROMBERGER, D.J., WANG, H. et al. Cigarette smoke inhibits osteogenic differentiation and proliferation of human osteoprogenitor cells in monolayer and three-dimensional collagen gel culture. **J Lab Clin Med.**, v.137, n.3, p.208-219, Mar. 2001.

MACHTEI, E.E., DUNFORD, R., HAUSMANN, E., GROSSI, S.G., POWELL, J., CUMMINS, D. et al. Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. **J Clin Periodontol.**, v.24, n.2, p.102-109, Feb. 1997.

McGUIRE, J. R., MCQUADE, M.J., ROSSMANN, J.A., GARNICK, J.J., SUTHERLAND, D.E., SCHEIDT, M.J. et al. Cotinine in saliva and gingival crevicular fluid of smokers with periodontal disease. **J Periodontol.**, v.68, n.12, p.1169-1175, Dec., 1997.

MEECHAN, J. G. The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful socket. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, v.26, n.5, p.402-409, Oct. 1988.

- MERICKSE-STERN, R., AERNI, D., GEERING, A.H., BUSER, D. Long-term evaluation of non-submerged hollow cylinder implants. Clinical and radiographic results. **Clin Oral Implants Res** v.13, n.3, p.252-259, Jun. 2001.
- MORRIS, H.F., MANZ, M.C. TAROLLI, J.K. Success of multiple endosseous dental implant designs to second-stage surgery across study sites. **J Oral Maxillofac Surg**, v.55, p.76-82, Dec. 1997. [Sup. 5]
- MOSELY, L.H., FINSETH, F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. **Hand**, v.9, n.2, p.97-101, Jun. 1977.
- MOTOHASHI, M., SHIROTA, T., TOKUGAWA, Y., OHNO, K., MICHI, K., YAMAGUCHI, A. Bone reactions around hydroxyapatite-coated implants in ovariectomized rats. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v.87, n.2, p.145-152, Feb. 1999.
- NADLER, J.L., VELASCO, J.S., HORTON, R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. **Lancet.**, v.4, n.1, p.1248-1250, Jun. 1983.
- NAERT I., KOUTSIKAKIS, G., DUYCK, J., QUIRYNEN, M., JACOBS, R., VAN STEENBERGHE, D. Biologic outcome of single-implant restorations as tooth replacements: a long-term follow-up study. **Clin Implant Dent Relat Res** v.2, n.4, p.209-218, 2000.
- NOCITI JR., F. H., NOGUEIRA-FILHO, G.R., TRAMONTINA, V.A., MACHADO, M.A., BARROS, S.P., SALLUM, E.A. Histometric evaluation of the effect of nicotine administration on periodontal breakdown. **J Periodont Res.**, v.36, n.6, p.361-366 Dec. 2001.
- NOCITI JR. F.H. et al. Nicotine and bone density around titanium implants: a histometric study in rabbits. **Implant Dent** 2001 (*submitted*).

- NOCITI JR., F. H., NOGUEIRA-FILHO, G.R., PRIMO, M.T., MACHADO, M.A., TRAMONTINA, V.A., BARROS, S.P., et al. The influence of nicotine on the bone loss rate in ligature-induced periodontitis. A histometric study in rats. **J Periodontol.**, v.71, n.9, p.1460-1464, Sep. 2000.
- PAN J., SHIROTA, T., OHNO, K., MICHI, K. Effect of ovariectomy on bone remodeling adjacent to hydroxyapatite-coated implants in the tibia of mature rats. **J Oral Maxillofac Surg.** v.58, n.8, p.877-882, Aug. 2000.
- PEACOCK, M.E., SUTHERLAND, D.E., SCHUSTER, D.S., BRENNAN, W.A., O'NEAL, R.B., STRONG, S.L. et al. The effect of nicotine on reproduction and attachment of human gingival fibroblasts. **J Periodontol.**, v.64, n.7, p.658-665, Jul. 1993.
- PENN, A., SNYDER, C. A. Inhalation of sidestream cigarette smoke accelerates development of arteriosclerotic plaques. **Circulation**, v.88, n.4, p.1820-1825, Oct. 1993.
- PROCEEDINGS OF THE 1996 WORLD WORKSHOP IN PERIODONTICS. Consensus report. Implant therapy II. **Ann Periodontol**, v.1 p.816-820, 1996.
- RAMOS, W.P.B., RAMOS, A.O. Abuso de drogas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 5 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.161
- RAMP, W.K., LENZ, L.G., GALVIN, R.J.S. Nicotine inhibits collagen synthesis and alkaline phosphatase activity, but stimulates DNA synthesis in osteoblast-like cells. **Proc Soc Exp Biol Med.**, v.197, n.1, p.36-43, May 1991.
- RAULIN, L.A., MCPHERSON, J.C. 3<sup>RD</sup>, MCQUADE, M.J., HANSON, B.S. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. **J Periodontol.**, v.59, n.5, p.318-325, May 1988.

- REUS, W.F., ROBSON, M.C., ZACHARY, L., HEGGERS, J.P. Acute effects of tobacco smoking on blood flow in the cutaneous micro-circulation. **Br J Plast Surg.**, v.32, n.2, p.213-215, Apr 1984
- ROBBERS, J.E., SPEEDIE, M.K., TYLER, V.E. Alcalóides de pirina-piridina. In: ROBBERS, J.E., SPEEDIE, M.K., TYLER, V.E. Farmacognosia e Farmacobiocnologia. 1 ed. São Paulo, Editorial Premier, 1997, p.166-168.
- ROSEN, P.S., MARKS, M.H., REYNOLDS, M.A. Influence of smoking on long-term clinical results of intrabony defects treated with regenerative therapy. **J Periodontol.**, v.67, n.11, p.1159-1163, nov. 1996.
- SCABBIA, A., CHO, K.S., SIGURDSSON, T.J., KIM, C.K., TROMBELLI, L. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. **J Periodontol.**, v.72, n.1, p.43-49, Jan. 2001.
- SENNERBY, L., ROOS, J. Surgical determinants of clinical success of osseointegrated oral implants: a review of the literature. **Int J Prosthodont**, v.11, n.5, p.408-420, Sep.-Oct., 1998.
- SHERWIN, M.A., GASTWIRTH, C. M. Detrimental effects of cigarette smoking on lower extremity wound healing. **J Foot Surg.**, v.29, n.1, p.84-87, Jan-Feb. 1990
- SHIROTA, T., OHNO, K., SUZUKI, K., MICHI, K., TATSUO, S., KOHSUKE, O. ET AL. The effect of aging on the healing of hydroxyapatite implants. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.51, n.1, p. 51-56, Jan. 1993.
- SHIROTA, T., DONATH, K., MATSUI, Y., OHNO, K., MICHI, K. et al. Reactions of bone tissues in old rats to three different implant materials. **J Oral Implantol.**, v.20, n.4, p.307-314, 1994.

- SILVERSTEIN, P. Smoking and wound healing. **Am J Med.**, v.93, p.22-24, Jul. 1992.  
[supplement,1a].
- SMITH, R.A., BERGER, R., DODSON, T.B. Risk factors associated with dental implants in healthy and medically compromised patients. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, v.7, n.3, p.367-372, 1992.
- STEFANI, C.M., NOGUEIRA, F., SALLUM, E.A., SALLUM, A.W., NOCITI, F.H. JR. Influence of nicotine administration on different implant surfaces: a histometric study in rabbits. **J Periodontol.**, v.73, n.2, p.206-212, Feb. 2002.
- TANUR, E., MCQUADE, .MJ., MCPHERSON, J.C., AL-HASHIMI, I.H., RIVERA-HIDALGO, F. Effects of nicotine on the strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. **J Periodontol**, v.71, n.5, p.717-722, May 2000.
- TERASHIMA, T., WIGGS, B., ENGLISH, D., HOGG, J.C., VAN EEDEN, S.F. The effect of cigarette smoking on the bone marrow. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.155, n.3, p.1021-1026, Mar. 1997.
- TONETTI, M. S., PINI-PRATO, G., CORTELLINI, P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. **J Clin Periodontol.**, v.22, n.3, p.229-234, Mar. 1995.
- TRIPTON, D.A., DABBOUS, M.K. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. **J Periodontol.**, v.66, n.12, p.1056-1064, Dec. 1995.
- UENG, S.W., LEE, M.Y., LI, A.F., LIN, S.S., TAI, C.L., SHIH, C.H. Effect of intermittent cigarette smoke inhalation on tibial lengthening: Experimental study on rabbits. **J Trauma Injury Infec Crit Care.**, v.42, n.2, p.231-238, Jan. 1997.

- UENG, S.W., LIN, S.S., WANG, C.R., LIU, S.J, TAI, C.L., SHIH, C.H. Bone healing of tibial lengthening is delayed by cigarette smoking: Study of bone mineral density and torsional strength on rabbits. **J Trauma Injury Infec Crit Care.**, v.46, n.1, p.110-115, Jan. 1999.
- YAMAZAKI M., SHIROTA, T., TOKUGAWA, Y., MOTOHASHI, M., OHNO, K., MICHI, K. et al. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.87, n.4, p.411-418, Apr 1999.
- YUHARA, S., KASAGI, S., INOUE, A., OTSUKA, E., HIRISE, S., HAGIWARA, H. Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. **Eur J Pharmacol**, v.383, n.3, p.387-393, Nov. 1999.
- ZITZMANN, N.U., SCHARER, P. MARINELLO, C.P. Factors influencing the success of GBR. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. **J Clin Periodontol.**, v.26, n.10, p.673-682, Oct. 1999.
- ZHU, B.Q., SUN, Y.P., SIEVERS, R.E., GLANTZ, S.A., PARMLEY, W.W., WOLFE, C.L. Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. **Circulation**, v.89, n.3, p.1282-1290, Mar. 1994.
- WALLACE, R.H. The relationship between cigarette smoking and dental implant failure. **Eur J Prosthodont Restor Dent**, v.8, n.3, p.103-106, Sep. 2000.
- WEYANT, R.J. Characteristics associated with the loss and peri-implants tissue health of endosseous dental implants. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, v.9, n.1, p.95-102, Jan-Feb. 1994.

WHO (World Health Organization) *Tobacco Free Initiative*. [on line] Url: □ HYPERLINK  
"http://tobacco.who.int/index.cfm" □ <http://tobacco.who.int/index.cfm> □. 2002.\*

\* De acordo com a norma utilizada na FOP/UNICAMP, baseada no modelo Vancouver.  
Abreviatura dos periódicos em conformidade com o medline.

**ANEXOS**



Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Biologia

CEEA-IB-UNICAMP

**Comissão de Ética na Experimentação Animal  
CEEA-IB-UNICAMP**

**CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo nº *242-1*, sobre "*Avaliação da Influência da Nicotina e da Fumagem de cigarro sobre o reparo ósseo ao redor de Implantes de Titânio. Estudo em ratos*"

sob a responsabilidade de *João Batista César Neto / Francisco H. Nociti Jr.* está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA)-IB-UNICAMP em reunião de *05.10.2001*. Este certificado expira em *04.10.2002*

**CERTIFICATE**

We certify that the protocol nº *242-1*, entitled "*The influence of Nicotine and cigarette smoking on bone healing around titanium implants. Study in Rats*"

is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas - UNICAMP) on *05.10.2001*. This certificate expires on *04.10.2002*  
(d) (m) (y)

Campinas, *05* de *09.01* de *2001*

*Alba M. Souza Brito*  
Prof. Dra. Alba R. M. Souza Brito  
Presidenta - CEEA/IB/UNICAMP

*Armando Ferreira Lima*  
Prof. Dr. Armando Ferreira Lima  
Secretário - CEEA/IB/UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE BIOLOGIA  
CIDADE UNIVERSITÁRIA ZEPHERINO VAZ  
CEP - 13 081-970 - CAMPINAS - SP - BRASIL

TELEPHONE 55 19 37867116  
FAX 55 19 32893124



THE INTERNATIONAL JOURNAL OF  
ORAL & MAXILLOFACIAL IMPLANTS

**Editorial Chairman**  
William R. Laney, DMD, MS

**Section Editors**  
John B. Brunski, MS, PhD  
Daniel M. Laskin, DDS, MS  
Michael G. Newman, DDS  
Thomas D. Taylor, DDS, MSD

March 4, 2002

Dr Francisco H. Nociti Jr  
Dept. of Prosthodontics and Periodontics  
Division of Periodontics  
School of Dentistry at Piracicaba  
UNICAMP, Av. Limeira 901  
Caixa Postal: 052, CEP: 13414-903  
Piracicaba, São Paulo, Brazil

Dear Dr Nociti:

I am very pleased to inform you that your manuscript, "Bone Density Around Titanium Implants May Be Influenced by Intermittent Cigarette Smoke Inhalation: A Histometric Study in Rats," has been accepted for publication in *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. Your article is scheduled to be published in the 3/2002 (May/June) issue. To that end, you should expect to receive page proofs to review and approve in mid April. If you anticipate being away at this time, please let me know as soon as possible.

As corresponding author, you will receive 100 free reprints of your article following publication. These will be shipped to the address above unless you direct me otherwise. Additional reprints may be purchased at cost. Each author will receive a complimentary copy of the issue in which the article appears.

I look forward to working with you on the production of your article for publication. If you have any questions, please do not hesitate to contact me.

Yours sincerely,

Rhonda DiSandro  
Editorial Assistant

Editorial/Subscription Office: Quintessence Publishing Co, Inc, 551 Kimberly Drive, Carol Stream, Illinois 60188-1881  
Telephone: (630) 682-3223, Toll-Free: (800) 621-0387, Facsimile: (630) 682-3288  
e-mail: [service@quintbook.com](mailto:service@quintbook.com), Web Site: <http://www.quintpub.com>

# Journal of Periodontology and Annals of Periodontology

Published by the American Academy of Periodontology

April 19, 2002

Francisco H. Nociti, Jr.  
1046 Rabbit Run Circle, #201  
Ann Arbor, MI 48103

RE: Intermittent Cigarette Smoke Inhalation May Affect Bone Volume Around Titanium Implants in Rats (Reference No. 01-339R)

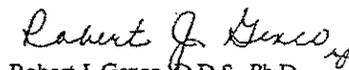
Dear Dr. Nociti:

I am pleased to inform you that the revised manuscript referenced above is accepted for publication in the *Journal of Periodontology*, with an acceptance date of March 22, 2002, the date the revised manuscript was received in my office. Thank you for your attention to detail in making the revisions suggested.

Please complete and return the enclosed Copyright Agreement at your earliest convenience. Please note that all authors must sign the form. In assigning the copyright you agree to an embargo on the material contained in the manuscript until such time as you are advised of a confirmed publication date, and shall not release the manuscript or any part thereof to any individual, organization, or institution. If you wish to use any portion of the manuscript in an oral presentation at a meeting of a recognized scientific organization, you may request such permission from the *Journal*.

Further information regarding publication date, page proofs, and reprints will come to you directly from the Managing Editor. Thank you for your support of the *Journal of Periodontology*.

Sincerely yours,

  
Robert J. Genco, D.D.S., Ph.D.  
Editor-in-Chief

Enc.

EDITOR-IN-CHIEF  
Robert J. Genco, DDS, PhD  
University at Buffalo  
School of Dental Medicine  
Department of Oral Biology  
Buffalo, NY 14214  
Fax: 716/829-2387  
E-mail: rjgenco@buffalo.edu

ASSOCIATE EDITORS  
Gary C. Armitage, DDS  
University of California - San Francisco  
Jack G. Caton, DDS  
University of Rochester

William V. Giannobile, DDS, DMSc  
University of Michigan

Frank A. Scannapieco, DMD  
University at Buffalo

ACADEMY CENTRAL OFFICE  
Executive Director, Alice DeForest  
E-mail: alice@perio.org  
737 N. Michigan Avenue  
Suite 809  
Chicago, IL 60611-2605  
312/787-5518  
Fax: 312/573-3225  
www.perio.org  
Managing Editor, Julie Daw  
E-mail: julie@perio.org  
Advertising Manager, Patti Lawlor  
E-mail: patti@perio.org