



DOUTORADO EM ODONTOLOGIA

JOSÉ DIVINO BEZERRA FERREIRA

**A INFLUÊNCIA DO TABAGISMO NA APOSIÇÃO ÓSSEA PERI-
IMPLANTAR AO REDOR DE MICRO-IMPLANTES REMOVIDOS DE
MAXILARES HUMANOS**

Guarulhos
2012

JOSÉ DIVINO BEZERRA FERREIRA

**A INFLUÊNCIA DO TABAGISMO NA APOSIÇÃO ÓSSEA PERI-
IMPLANTAR AO REDOR DE MICRO-IMPLANTES REMOVIDOS DE
MAXILARES HUMANOS**

Tese apresentada à Universidade Guarulhos para
obtenção do título de Doutor em Odontologia, Área
de concentração em Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Jamil Awad Shibli

Co-Orientador: Prof. Dr. Jose Augusto Rodrigues

Guarulhos
2012

F383i Ferreira, José Divino Bezerra
A influência do tabagismo na aposição óssea Peri-implantar ao redor de micro-implantes removidos de maxilares humanos / José Divino Bezerra Ferreira. Guarulhos, SP, 2012.

76 f.; 31 cm

Tese (Doutorado em Odontologia, área de concentração Implantologia) - Centro de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Guarulhos, 2012.

Orientador: Prof. Dr. Jamil Awad Shibli
Bibliografia: f. 62-68

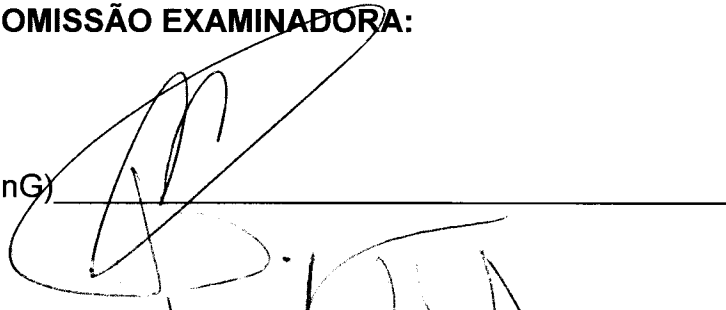
1. Implantes osseointegrados. 2. Superfície de implantes / Osseointegração. 3. Tabagismo. 4. Cicatrização de feridas. 5. Histologia humana. I. Título. II. Universidade Guarulhos.

CDD 22st 617.6

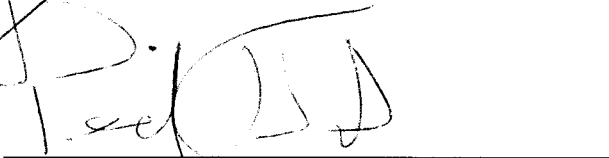
A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, intitulada "A INFLUÊNCIA DO TABAGISMO NA POSIÇÃO ÓSSEA PERI-IMPLANTAR AO REDOR DE MICRO-IMPLANTES REMOVIDOS DE MAXILARES HUMANOS" em sessão pública realizada em 06 de Dezembro de 2012 considerou o candidato José Divino Bezerra Ferreira aprovado.

COMISSÃO EXAMINADORA:

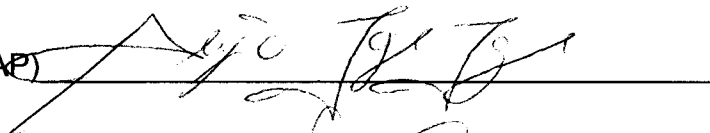
1. Prof. Dr. Jamil Awad Shibli (UnG)



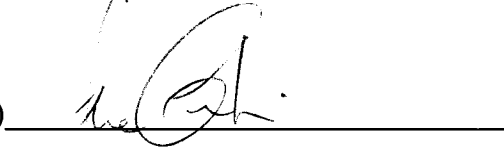
2. Prof. Dr. Pedro Tortamano Neto (USP)



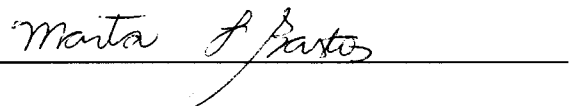
3. Prof. Dr. Sergio Jorge Jayme (IAP)



4. Profa. Dra. Alessandra Cassoni Ferreira (UnG)



5. Profa. Dra. Marta Ferreira Bastos (UnG)



Dedico este trabalho aos meus dois filhos; Rodrigo Bezerra Braga e Heloisa Bezerra Braga, fontes fecundas e infindas de inspiração e força, que com seus sorrisos sempre afastam de mim o cansaço e me lembram da presença de Deus em minha vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao G.'.A.'.D.'.U.'. inspiração e força dos obreiros da obra eterna da Maçonaria e a todos os meus Irmãos, que compreenderam as minhas ausências do cargo de O.'. quando de minhas viagens;

Ao Prof. Dr. Jamil Awad Shibli, que durante estes anos, mais do que um orientador foi um amigo e parceiro;

Ao Prof. Dr. Jose Augusto Rodrigues, meu co-orientador pela incansável busca da perfeição;

A todos os professores do Doutorado da UNG, que sem exceção, aceitaram dividir comigo seus conhecimentos e suas experiências;

A todos os pacientes que participaram de minha pesquisa, cujos corpos deram testemunho *in vivo* para o progresso do conhecimento humano;

Às minhas amigas Rosângela Araújo e Patrícia Lenora, que foram minhas parceiras na vida e que em épocas distintas acompanharam meu progresso científico;

Ao Sr. Cel. PM Nazareno de Souza Ávila, amigo, parceiro e colega por 15 na Polícia Militar, que me permitiu continuar meus estudos e ao Sr. Cel. PM Marco Távora Capela, pela amizade e companheirismo nesta reta final;

A toda minha equipe na Policlínica da Polícia Militar, oficiais e praças que dão contribuição silente à segurança pública do Estado do Amapá;

Ao Dr. Washington Santana, que comigo, partilhou os primeiros passos na implantodontia;

Ao Dr. Euclides Barbosa, que me inspirou a buscar o conhecimento na medicina para elevar o nível técnico da odontologia.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tabagismo no contato precoce (inicial) osso implante, a densidade na área das espiras, bem como a densidade fora da área de espiras ao redor de micro-implantes com superfície tratada com jateamento e ataque ácido removidos de maxilares humanos. Um total de 22 pacientes (média de idade de $55,44 \pm 4,5$ anos) foram divididos em dois grupos: Fumantes ($n=11$ indivíduos) e não fumantes ($n=11$ indivíduos). Cada indivíduo recebeu 1 micro-implante durante cirurgia convencional de inserção de implantes. Após 8 semanas, os implantes e tecidos circunvizinhos foram removidos e preparados para análise histomorfométrica. Dois micro-implantes colocados em pacientes fumantes não mostraram osseointegração. Estágios precoces de maturação e de formação de osso novo estavam presentes principalmente em não fumantes. Perda óssea marginal e presença de espaço com tecido fibroso foram encontrados principalmente em micro-implantes retirados de pacientes fumantes. Avaliação histomorfométrica indica que a média de contato osso-implante variou entre $25,97 \pm 9,02\%$ e $40,01 \pm 12,98\%$ em fumantes e não-fumantes respectivamente ($p<0,001$). Fumantes apresentaram $28,17 \pm 10,32\%$ de densidade óssea dentro das espiras enquanto não-fumantes apresentaram $46,34 \pm 19,12\%$. A média de densidade óssea para a área de espiras variou entre 18,76 e 25,11 para fumantes e não-fumantes respectivamente ($p<0,05$). O fumo tem um efeito prejudicial sobre a resposta cicatricial precoce do tecido ósseo em volta de implantes com superfície tratada por jateamento e ataque ácido.

Palavras-Chave: Implantes osseointegrados. Superfície de implantes/Osseointegração. Tabagismo. Cicatrização de feridas. Histologia humana.

ABSTRACT

This study evaluated the effect of cigarette smoking on early bone-to-implant contact (BIC%), the bone density in the threaded area (BA%) as well as the bone density outside the threaded area (BD%) around micro-implants with sandblasted acid etched surface retrieved from human jaws. total of 22 subjects (mean age 55.44 ± 4.5 years) were divided in 2 groups: Smokers ($n=11$ subjects) and non-smokers ($n=11$ subjects). Each subject received 1 micro-implant during conventional mandible or maxilla implant surgery. After 8 weeks, the micro-implants and the surrounding tissue were removed and prepared for histomorphometric analysis. Two micro-implants placed in smokers showed no osseointegration. Early stages of maturation of the newly-formed bone were present, mainly in the non-smokers. Marginal bone loss, gap and fibrous tissue were present around implants retrieved from smokers. Histomorphometric evaluation indicated that the mean BIC% ranged between $25.97 \pm 9.02\%$ and $40.01 \pm 12.98\%$ for smokers and non-smokers, respectively ($p<0.001$). Smokers presented $28.17 \pm 10,32\%$ of BA% while non-smokers showed $46.34 \pm 19.12\%$. The mean of BD% ranged between 18.76 and 25.11% for smokers and non-smokers respectively ($p>0.05$). Cigarette smoking has a detrimental effect on early bone tissue response around sandblasted acid etched implant surface topographies.

Key-words: Dental implants. Implant Surface Topography / Osseointegration. Smoking. Wound Healing. Human Histology.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	9
1.1	Influência de diferentes topografias de implantes sobre o tecido ósseo peri-implantar	11
1.2	Tabaco e implantes osseointegrados	27
1.3	Componentes do cigarro e seus efeitos sobre o organismo	29
2	PROPOSIÇÃO	32
3	ARTIGO: CIGARETTE SMOKING AFFECTS EARLY HUMAN PERI-IMPLANT BONE HEALING	33
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
5	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Os resultados funcionais, estéticos e a previsibilidade bem documentada a longo prazo dos implantes osseointegráveis os coloca como uma alternativa segura para a reposição de edentulismos unitários, múltiplos ou totais (ALISSA e OLIVER, 2012).

Apesar da grande taxa de sucesso, os implantes osseointegrados são susceptíveis a complicações locais e sistêmicas que eventualmente podem levar a perda dos implantes, e as pesquisas tem se concentrado em identificar estes fatores (ALISSA e OLIVER, 2012; CORREA et al., 2009).

Os fatores de risco para os implantes osseointegrados podem ser divididos em dois grupos. O primeiro grupo incluem os fatores relacionados à técnica cirúrgica, tipo e localização dos implantes, intervalo entre extração dentária e colocação dos implantes e o intervalo de tempo entre implantação e a colocação em carga. O segundo grupo inclui os riscos relacionados ao paciente, tais como, diabetes, álcool e tabagismo (SVERZUT et al., 2008).

O tabagismo é reconhecido como um fator de risco para complicações pós-operatórias em muitos tipos de cirurgias (RODRIGUEZ-ARGUETTA et al., 2011).

Há mais de 50 anos existem evidências científicas irrefutáveis de que o consumo do tabaco ou a exposição à fumaça proveniente do cigarro causam danos ao corpo humano com consequências fatais (BALSHE et al., 2008; US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2010), sendo o papel do fumo na gênese de diversas patologias pulmonares e cardiovasculares conhecido e seus efeitos deletérios no processo de reparação e cicatrização das feridas, bastante estudado (SILVESTEIN, 1992).

Previsões com bases em grandes estudos populacionais indicam que metade dos fumantes de longo prazo, em especial aqueles que iniciaram o hábito na juventude irão morrer de doenças relacionadas ao fumo. Os pacientes tabagistas vivem 10 anos menos que os pacientes não fumantes e tem o dobro de chances de infarto do miocárdio e este comumente ocorre 10 anos antes do que o paciente não tabagista (DOLL et al., 1994).

O tabagismo é considerado como a maior causa evitável de mortes em todo o mundo (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011). Estes

dados caracterizam o tabagismo como um grave problema de saúde pública que despende grande parte dos recursos destinados ao sistema de saúde.

O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) estimou no ano de 2010 uma população total de 45,3 milhões de fumantes nos Estados Unidos, o que representa 19,3% da população com idade superior a 18 anos (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011).

No Brasil os dados oficiais do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) baseados no censo de 2008 apresenta uma população total de fumantes, com idade superior a 15 anos, estimada em 24,6 milhões de pessoas, 17,2% da população em geral (21,6% dos Homens e 17,2% da população feminina), sendo que, a maior parcela destes consumia entre 15 e 24 cigarros por dia (IBGE, 2009).

Face aos dados apresentados, podemos prever uma grande população tabagista que potencialmente precisa ou precisará de reposições dentárias por meio de implantes osseointegrados. Com o objetivo de reduzir o impacto negativo do tabagismo nos resultados dos implantes, alguns autores tem proposto o uso de superfícies tratadas, superfícies estas, que tem propriedades que podem estimular a formação óssea (CORREA et al., 2009).

O processo de reparação óssea e a influencia dos métodos de tratamento de superfície são abordados no capítulo do livro a seguir.

Influência de Diferentes Topografias de Implantes sobre o Tecido Ósseo Peri-implantar

Capítulo 1

Jamil Awad Shibli
Susana d'Avila
Daniel S. Ferrari
José Divino Ferreira
José Augusto Rodrigues
Alessandra Cassoni
Adriano Piattelli

Introdução

Baseado nos conceitos clássicos sobre a osseointegração,¹⁻² o uso de implantes osseointegráveis na reabilitação de indivíduos parcial ou totalmente edêntulos tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. A definição de osseointegração ou anquiose funcional considerava o percentual de contato entre o tecido ósseo e a superfície do implante sob função, quando visto em microscopia óptica normal. Entretanto, quando vista em microscopia eletrônica de varredura, havia a interposição de uma fina camada de glicoproteínas entre o tecido ósseo e o implante (Fig. 1.1A-C). Logo, a unidade funcional e estrutural de toda a Implantodontia foi alicerçada sob o conceito do contato osso-implante e consequentemente de todos os eventos que influenciam neste processo.

Nos últimos anos, fatores relacionados ao implante dentário osseointegrável (forma do implante, tipo e composição química da superfície) e ao hospedeiro (fatores locais e sistêmicos) foram avaliados visando aprimorar e desenvolver tecnologias para melhorar e aumentar o contato osso-implante e, consequentemente, aumentar o sucesso a longo prazo dos implantes osseointegráveis, uma vez que, teoricamente, quanto melhor o contato osso-implante, maior será a longevidade deste implante.

Logo, o objetivo do presente estudo foi abordar, de maneira sistemática, a influência de superfícies de implantes diferentes sobre o tecido ósseo humano, assim como os efeitos de possíveis fatores de risco como o diabetes, o fumo e a osteoporose sobre a osseointegração em humanos.

Osseointegração

O processo de osseointegração é muito similar ao observado em fraturas ósseas, no qual existe a ativação da matriz óssea frente a qualquer dano ou lesão ao tecido ósseo. Quando a matriz óssea é exposta ao fluido extracelular, proteínas e fatores de crescimento iniciam o processo de aposição óssea ao redor de implantes osseointegrados. A lesão torna-se povoada por células osteoprogenitoras oriundas do tecido ósseo medular, do periósteo e da região endocortical, que são direcionadas à região por meio de quimiotaxia. A proliferação e diferenciação das células osteoprogenitoras em osteoblastos iniciam o depósito de matriz óssea sobre a superfície do implante. Nesse momento, alguns osteoclastos podem estar presentes, embora a sua atuação neste processo ainda seja controversa.³ A ativação deste processo inicia-se imediatamente após a inserção do implante e continua entre a segunda e terceira semanas, na qual atinge seu potencial máximo na quarta semana, diminuindo a partir da oita-

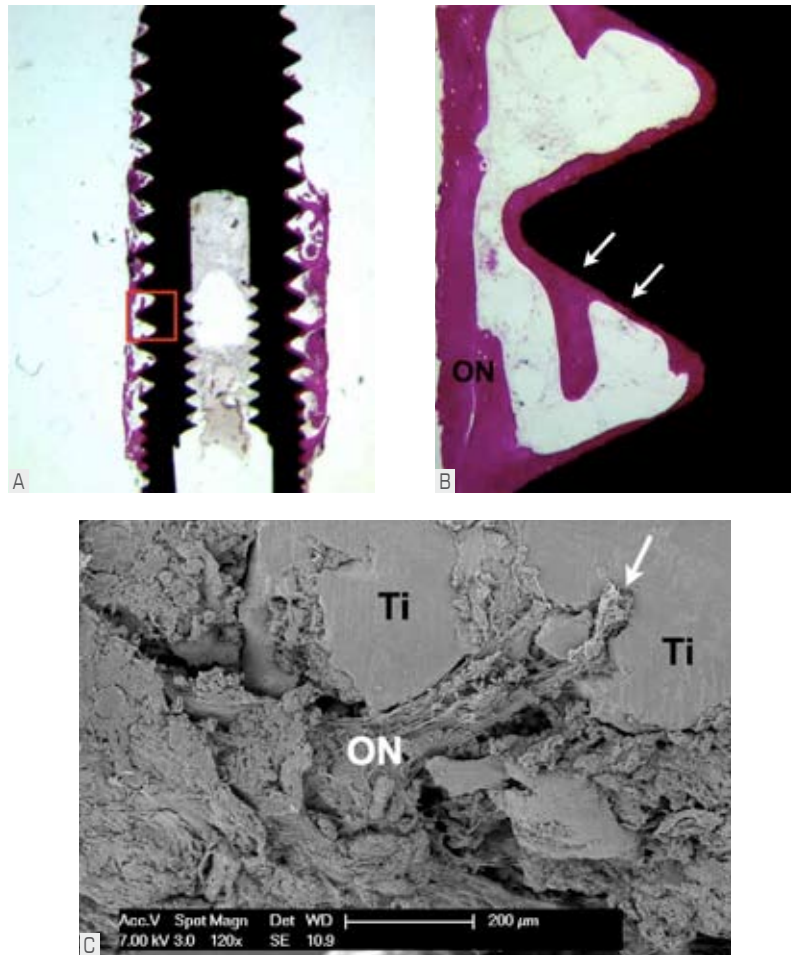


Fig. 1.1 – (A) Aspecto histológico de implante de hexágono interno de superfície tratada (Universal 2, De Bortolli, São Paulo, SP) removido da região posterior da maxila após 5 anos em função de mau posicionamento tridimensional (Fucsina básica e azul de toluidina, 14x); **(B)** detalhe da área delimitada em **A**. Note o contato direto do tecido ósseo neoformado (ON) com a superfície do implante (setas). (Fucsina básica e azul de toluidina, 200x); **(C)** fotomicrografia obtida por microscópio eletrônico de varredura de implante com superfície tratada com *laser*; detalhando o verdadeiro contato osso (ON) e implante (Ti) (seta).

va semana.⁴ Didaticamente, o processo de cicatrização óssea peri-implantar pode ser dividido em 3 fases:⁵ *1ª fase* – incorporação e formação do tecido ósseo medular; *2ª fase* – adaptação do tecido ósseo a esforços mastigatórios (depósito de matriz óssea na superfície do implante); e *3ª fase* – adaptação da estrutura óssea a esforços mastigatórios (remodelação óssea).

A *1ª fase* ocorre até a 6ª semana pós-inserção do implante, no qual ocorre a incorporação e formação do tecido ósseo medular. Este tecido é caracterizado pela ausência no padrão de orientação, concomitantemente com a presença de fibras colágenas e inúmeros osteócitos, presentes em uma massa tecidual pouco mineralizada. Este tecido funciona como arcabouço para a formação de todo o tecido que será mineralizado, além de

conectar a superfície do implante osseointegrado às paredes do leito ósseo receptor (osteogênese de contato ou direta) quando este implante apresenta superfície tratada. Em implantes com superfície lisa acontece o inverso: a aposição do tecido ósseo neoformado ocorre do tecido ósseo preexistente para o implante⁶ (Fig. 1.2A,B).

A adaptação do tecido ósseo a esforços mastigatórios, ou *2ª fase*, ocorre entre a 6ª a 20ª semanas pós-inserção. A estrutura do tecido ósseo neoformado sofre mudanças com predomínio do tecido ósseo lamelar. A orientação das fibras colágenas depende, além de todo este processo, da presença ou ausência de ativação imediata do implante osseointegrado, que pode ser obtido com a restauração ou carga imediata. Estudos recentes⁷ têm mostrado que implantes submetidos a carga

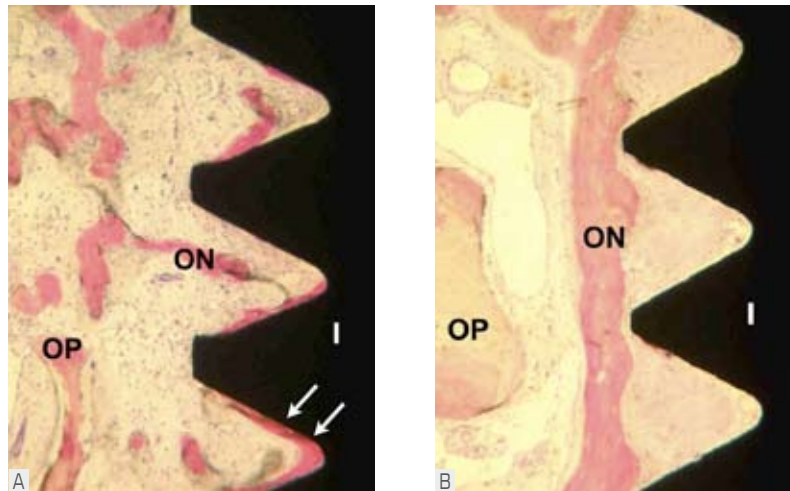


Fig. 1.2 - (A) Osteogênese de contato ou direta: nesta situação, o tecido ósseo neoformado (ON) apresenta contato direto com a superfície do implante jateado e tratado por ácidos (I) (setas) sem, no entanto, haver extensão do tecido ósseo neoformado (ON) com o tecido ósseo preexistente (OP) (Fucsina básica e azul de toluidina, 200x); **(B)** osteogênese indireta: nesta situação, o tecido ósseo neoformado (ON) forma-se do leito da loja cirúrgica à superfície lisa do implante. Note que não há formação óssea do implante para o leito (osteogênese direta) (Fucsina básica e azul de toluidina, 200x).

ou restauração imediata apresentam orientação perpendicular das fibras colágenas em relação à superfície do implante, enquanto implantes que são ativados 3 a 6 meses após a cicatrização apresentam, na sua maioria, fibras colágenas orientadas paralela em relação à superfície do implante (Fig. 1.3A-C). Esta variação pode alterar as propriedades mecânicas do tecido ósseo e, assim, influenciar a longevidade dos implantes.

Nesta fase, ocorre ainda o depósito de tecido ósseo maduro formado inicialmente durante a 1ª fase ou oriundo pela proximidade do leito receptor que circunda todo o implante osseointegrado. Este processo deve-se à presença do tecido ósseo necrótico superficial ocorrido pela interrupção do suprimento sanguíneo e pela fresagem do tecido ósseo para o preparo do leito cirúrgico. O tecido necrótico é reabsorvido e inicia-se o depósito de nova matriz óssea e, caso haja transmissão de esforços mastigatórios precoces, este esforço pode influenciar na orientação das fibras colágenas, como já citado. Cumpre salientar que, caso haja superaquecimento do leito receptor acima de 47°C, ocorrerá a formação de uma massa necrótica que, ao invés de ser reabsorvida e neoformada, fornecerá células de tecido conjuntivo frouxo para a formação do processo denominado fibro-osseointegração, ou seja, falha no processo de neoformação óssea e consequente perda do implante osseointegrado⁸ (Fig. 1.4A-C).

A remodelação do tecido ósseo peri-implantar é o último estágio da osseointegração ou 3ª fase. Inicia-se a partir do 3º mês e continua ao longo de todo o período em que o implante se mantém osseointegrado. A remodelação óssea ocorre nos tecidos cortical e medular. A ativação e remodelação iniciam-se com a atividade osteoclástica seguida pela aposição de tecido ósseo neoformado. Este balanço determina a quantidade de perda óssea ou aposição, dependendo do grau e intensidade da aplicação da carga mastigatória.

Influência de Superfícies de Implantes Diferentes

Estudos clínicos⁹⁻¹¹ e histológicos¹²⁻¹⁶ têm proposto que implantes osseointegráveis que apresentem superfícies tratadas ou texturizadas, podem receber carga mastigatória em um período menos extenso ao preconizado anteriormente.¹⁷⁻¹⁸ Esses estudos clínicos e laboratoriais avaliaram o percentual de osseointegração, buscando aperfeiçoar o tipo de superfície ou microestrutura dos implantes.

O percentual de osseointegração depende, além do tipo de microestrutura, da técnica cirúrgica, condições sistêmicas do indivíduo, disponibilidade e qualidade do tecido ósseo.¹⁹⁻²⁰ A disponibilidade óssea é reduzida após a perda do dente



Fig. 1.3 – (A) Aspecto histológico do implante removido após 10 meses de sobrecarga oclusal (Fucsina básica, 14x) e (B) vista por meio de microscópio com luz polarizada do mesmo corte em A. Por meio de *software* apropriado, a imagem B é dissociada em duas cores (azul e violeta), obtendo-se uma visão das (C) fibras transversais e (D) fibras paralelas. As fibras transversais perfazem 76,5% do total da área óssea peri-implantar.

e reabsorção do tecido ósseo alveolar, principalmente em regiões posteriores de maxila.²¹⁻²³ A taxa de contato osso-implante é reportada entre 25 e 65% para a superfície de titânio comercialmente puro (TiCp) e de 45 a 70% para as superfícies de titânio tratadas, tanto para estudos em animais²⁴⁻²⁸ quanto em humanos.^{15,29-33} Tais investigações mostraram ainda que implantes dentários osseointegráveis de superfícies lisas, colocados em osso tipo IV (região posterior da maxila e áreas enxertadas) apresentam índices de insucesso altos comparados com outras áreas de melhor densidade óssea.^{19,34} Conseqüentemente, a modificação ou texturização da superfície do implante pode facilitar a cicatrização como o aumento da

porcentagem do contato osso-implante em áreas de tecido ósseo com menos densidade.^{19,22,34}

As qualidades biológicas do implante dentário dependem das propriedades químicas, físicas, mecânicas e topográficas da superfície. Essas propriedades diferentes interagem entre si, influenciando na atividade celular ao redor da superfície de implante.³⁵ A partir desses dados, vários estudos têm investigado superfícies de implante diferentes, obtidas por meio de técnicas de adição (recobertas com plasma de titânio, hidroxiapatita) ou subtração (jateamento com diferentes tipos de materiais como óxido de titânio ou alumínio, tratadas com ácidos e preparadas com *laser*³⁶ (Fig. 1.5).

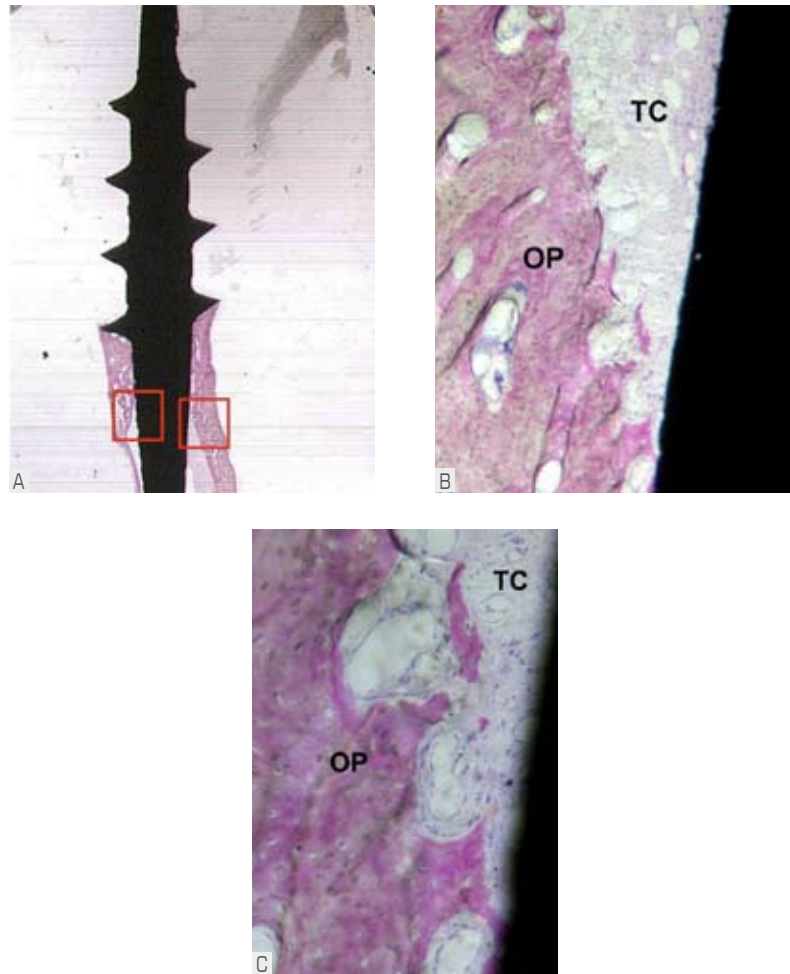


Fig. 1.4 – (A) Parafuso bicortical removido após 12 anos de função na região anterior da mandíbula (Fucsina básica e azul de toluidina, 14x); (B) detalhe da região delimitada em A. Note a presença de tecido conjuntivo (TC) entre o tecido ósseo (OP) e o implante (Fucsina básica e azul de toluidina, 140x); (C) outro detalhe evidenciando a ausência do tecido ósseo preexistente (OP) e a superfície do implante devido à presença de TC (Fucsina básica e azul de toluidina, 140x).

As propriedades destas novas superfícies influenciam nas células ósseas que migram e proliferam do leito cirúrgico realizado para a inserção do implante, apresentando melhores taxas de contato osso-implante, devido ao aumento da área de contato da superfície do implante.^{25,35,37-38} Complementarmente, essa rugosidade de superfície fornece uma configuração que melhora a retenção do coágulo sanguíneo, estimula e facilita o processo de osseointegração e, conseqüentemente, permite que estes implantes possam ser submetidos à carga protética após um tempo de reparo menor.^{14,39-40}

Estudos em humanos

Embora escassos, alguns estudos investigaram de maneira sistemática o processo de osseointegra-

ção nos maxilares humanos. Estudos prévios^{13,15} investigaram o efeito de topografias diferentes de implantes nos maxilares humanos. Estes estudos avaliaram histologicamente a osseointegração,¹³ utilizando implantes com dimensões reduzidas (microimplantes) com superfície de titânio jateada com óxido de titânio (TiO₂) e superfície lisa. Vinte e sete pacientes receberam dois microimplantes cada, um teste (TiO₂) e controle (liso). Os microimplantes foram retirados com trefinas após um período de cicatrização médio de 6 meses para a maxila e 4 para a mandíbula. A avaliação histomorfométrica apresentou um contato osso-implante significativamente maior para os implantes jateados, tanto na mandíbula quanto na maxila.

Valendo-se da mesma metodologia, o mesmo grupo¹⁵ avaliou, histologicamente, a respos-

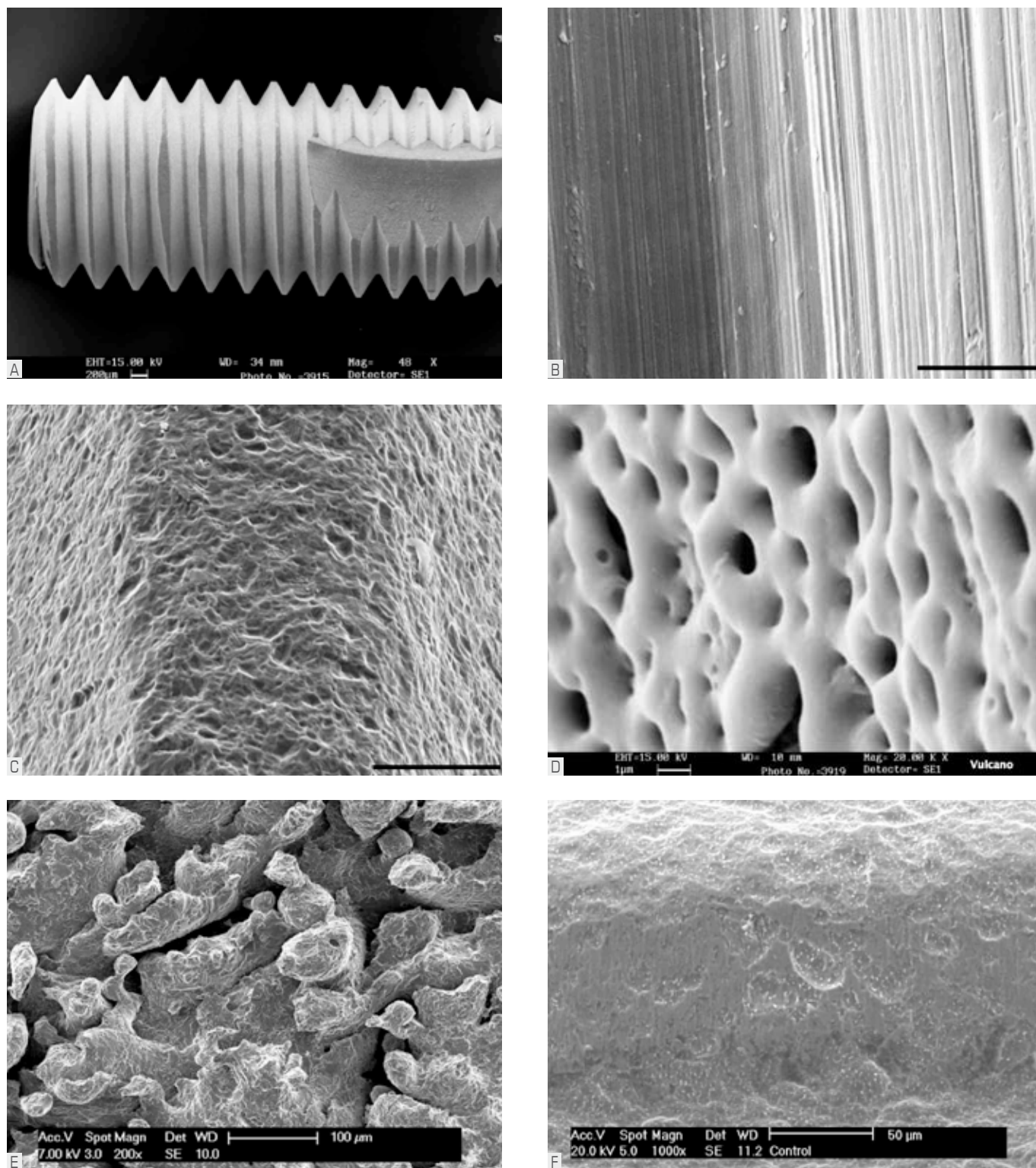
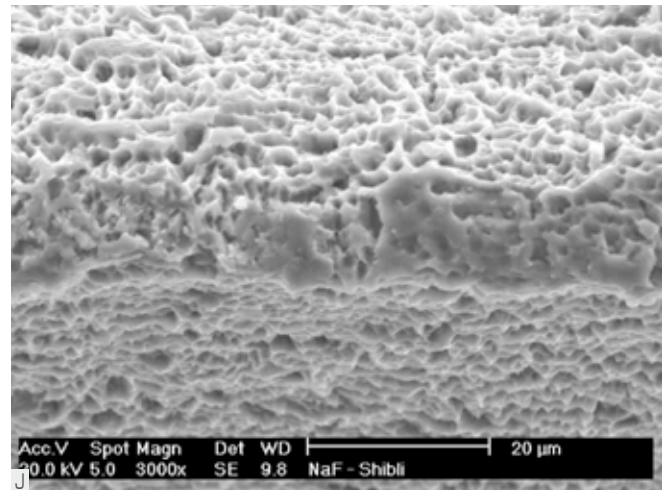
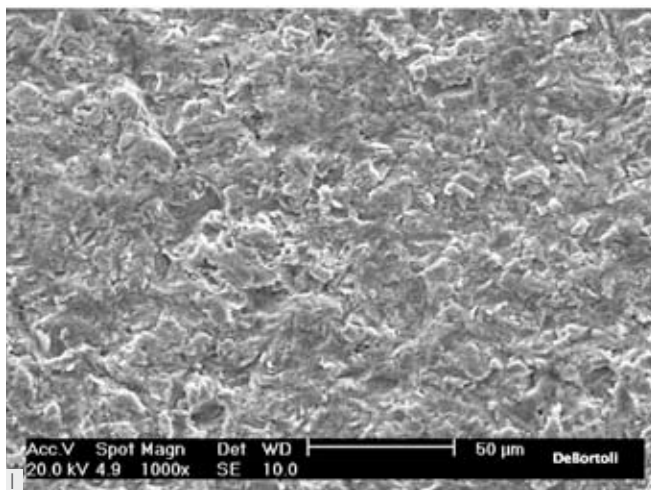
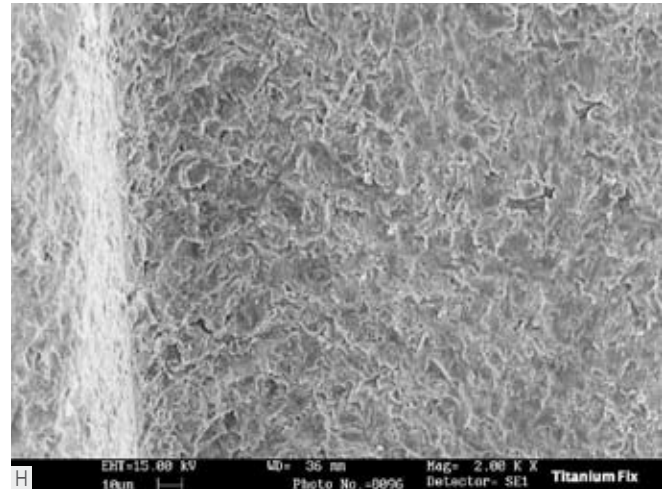
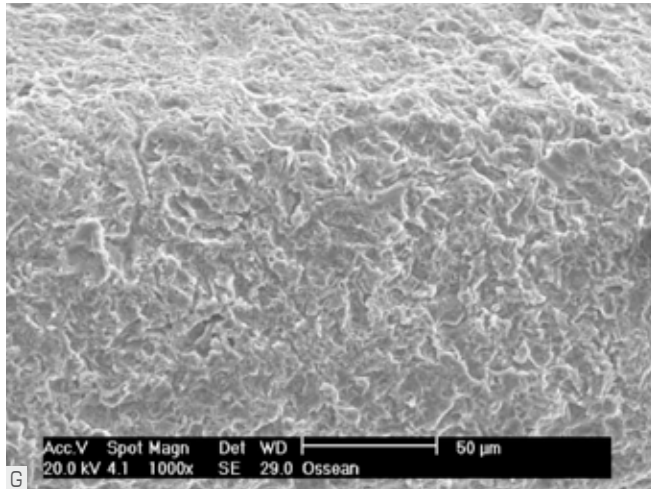


Fig. 1.5 – Microscopia eletrônica de varredura de **(A)** microimplante utilizado nas avaliações histológicas; **(B)** superfície lisa ou polida (Conexão Sistema de Implantes, barra=50µm); **(C)** superfície jateada com óxido de titânio e tratada com ácidos nítrico e fluorídrico (Conexão Sistema de Implantes, barra=50µm); **(D)** superfície anodizada (Actives, Conexão Sistema de Implantes); **(E)** superfície tratada com *laser* de alta potência e ácido; **(F)** superfície com duplo tratamento ácido (Intra-Lock, USA); **(G)** nanossuperfície (Ossean, Intra-Lock, USA); **(H)** superfície jateada com óxido de alumina e tratada com ácido nítrico (Titanium-Fix, S. Jose dos Campos, SP); **(I)** superfície jateada com óxido de titânio e tratada com ácido málico (De Bortoli, São Paulo, SP); e **(J)** superfície tratada com fluoreto de sódio (Conexão Sistema de Implantes, SP).



ta óssea frente ao microimplante com superfície anodizada e lisa em humanos. Após o período de cicatrização de 6 meses na maxila e 3,5 meses na mandíbula, observaram que a superfície anodizada apresentou percentual de osseointegração mais alto e maior preenchimento ósseo entre as espiras do implante.

Outros autores¹⁴ avaliaram a influência de superfícies diferentes preparadas no mesmo microimplante, inseridos em osso de baixa densidade. Cada microimplante foi inserido na região posterior da maxila de 11 pacientes parcialmente edêntulos e removidos após um período de 60 dias. Utilizando luz polarizada e microscopia óptica convencional, os autores observaram um percentual de contato osso-implante de $19,00\% \pm 14,68\%$ e $47,81\% \pm 14,01\%$ para a superfície lisa e jateada/tratada por ácidos respectivamente. Ainda, utilizando a técnica de super-

posição de imagens, os autores observaram que a superfície lisa apresentou diminuição de contato osso-implante de 44,7%.

Em uma série de estudos desenvolvidos por nosso grupo,^{16,30-33} 3 tipos de topografias de implantes foram avaliadas histologicamente após 60 dias da inserção em maxilares humanos. Microimplantes com superfícies tratadas com ácidos e jateadas com óxido de titânio, anodizadas e Ticp foram inseridos na maxila e na mandíbula, e avaliados histologicamente. A superfície lisa (Ticp) apresentou as menores médias de contato osso-implante e densidade óssea restrita à área das espiras do implante quando comparados com as duas superfícies tratadas. Histologicamente, o tecido ósseo peri-implantar que circundava os microimplantes mostrava sinais de normalidade para todos os grupos. O tecido ósseo preexistente era, na maioria das vezes, lamelar e compacto,

com numerosos osteócitos em suas lacunas com áreas entrelaçadas de tecido ósseo mineralizado. Já o tecido ósseo neoformado, presente na interface osso-implante, apresentava vários estágios de maturação e remodelação, sendo esta característica acentuada nos microimplantes que apresentavam tratamento de superfície. Em alguns casos, osteoblastos estavam conectados ao tecido ósseo neoformado, sugerindo uma formação óssea progressiva. Entre as espiras dos microimplantes, foram encontradas menos aposição de tecido ósseo neoformado, embora este tecido apresentasse

sinais de imaturidade. Alguns microimplantes do grupo controle, ou seja, sem tratamento de superfície, apresentavam a descontinuidade entre as finas trabéculas ósseas localizadas junto ao leito receptor e à superfície do implante. Já para os microimplantes com tratamento de superfície, uma fina camada de tecido ósseo trabecular estava interposta entre o osso preexistente e a superfície do implante. A área ao redor dos microimplantes com superfície Ticp apresentava uma fina camada de tecido conjuntivo denso entre a interface osso-implante (Figs. 1.6 e 1.7A-C).

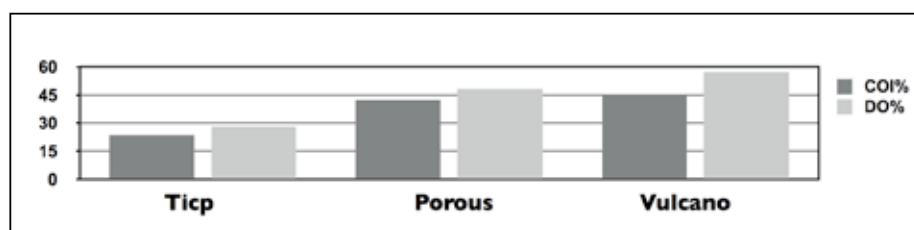


Fig. 1.6 - Média do contato osso-implante (COI) e densidade óssea (DO) restrito à área das espiras do implantes removidos após 60 dias de cicatrização. Os implantes avaliados neste estudo foram a superfície lisa, jateada e tratada com ácidos (Porous) e anodizada (Vulcano).

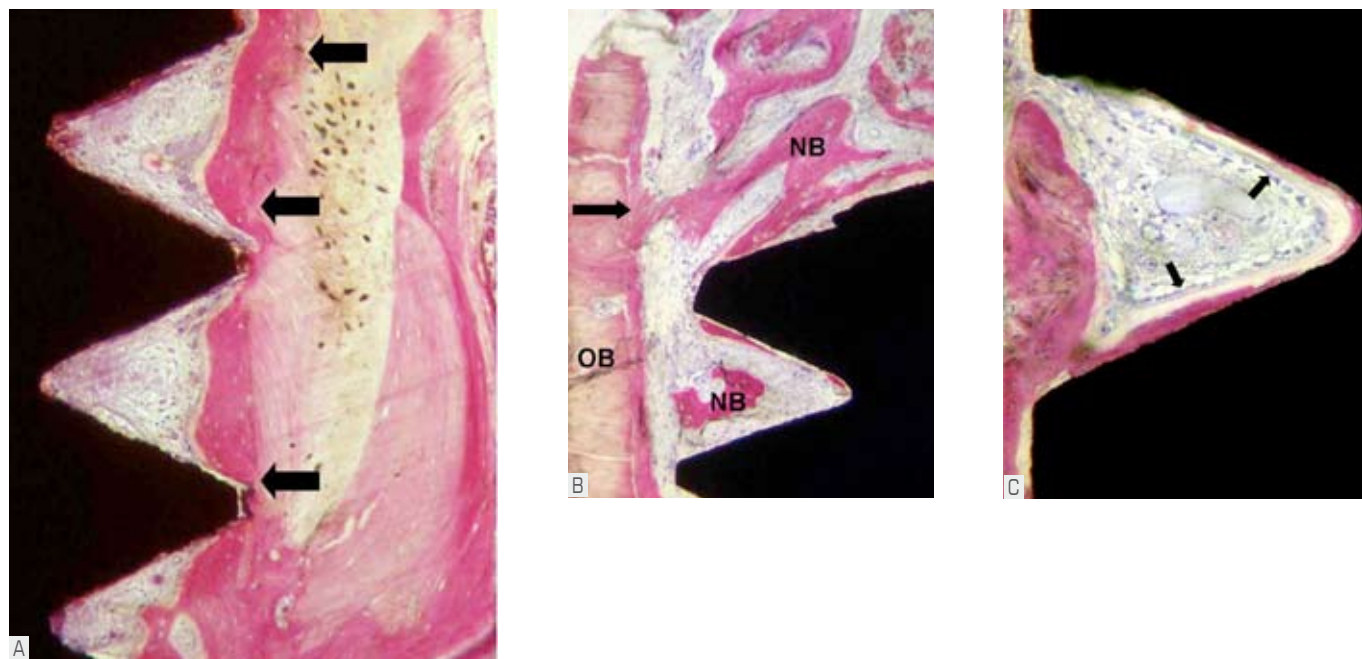


Fig. 1.7 - **(A)** Aspecto histológico de superfície de implante liso (Ticp) removido após 60 dias de cicatrização mostrando osteogênese indireta (setas) (Fucsina básica e azul de toluidina, 140x); **(B)** osteogênese de contato evidenciado pelo contato do tecido ósseo neoformado (ON) com a superfície do implante jateado e tratado por ácidos (Porous) (Fucsina básica e azul de toluidina, 140x); **(C)** formação de matriz óssea (setas) delineada por osteoblastos em direto contato com a superfície anodizada (Vulcano) (Fucsina básica e azul de toluidina, 200x).

Em outros estudos desenvolvidos por nosso grupo,^{41,42} superfícies tratadas com *laser* de alta intensidade e nanossuperfícies foram avaliadas em osso tipo IV. Valendo-se de metodologia semelhante à realizada em estudos prévios,^{16,30-31} os autores avaliaram a influência desta superfí-

cies 60 dias após sua inserção. Observou-se que ambas as superfícies apresentaram valores de contato osso-implante mais altos que os seus respectivos controles e que ambas deveriam ser indicadas principalmente para osso tipo IV (Figs. 1.8 e 1.9A,B).

Fig. 1.8 – Presença de tecido ósseo neoformado (ON) em contato com a superfície do implante tratada com *laser* (Fucsina básica e azul de toluidina, 200x).

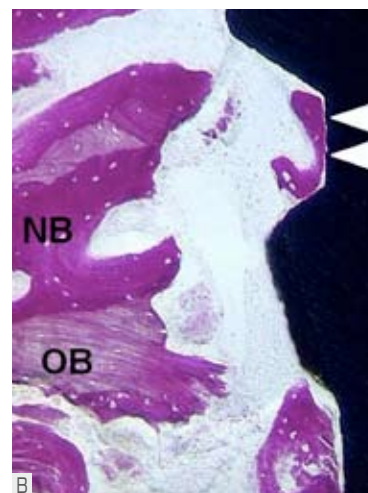
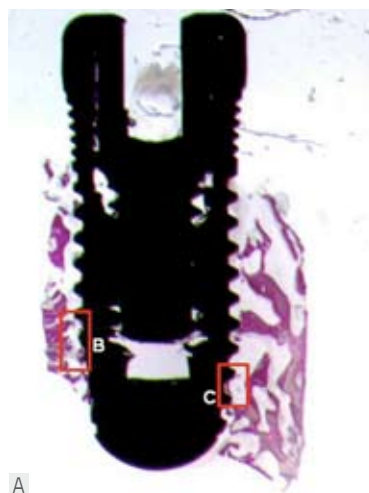
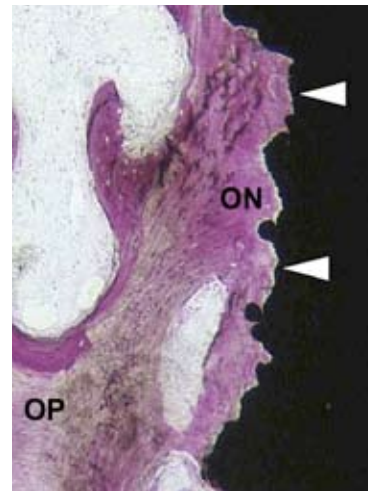


Fig. 1.9 – **(A)** Imagem histológica de implante com nanossuperfície (Osseon, Intra-Lock USA) removido da região posterior da maxila após 60 dias (Fucsina básica e azul de toluidina, 14x); **(B)** detalhe da área delimitada em **A** evidenciado a osteogênese de contato (setas) e neoformação de tecido ósseo (ON) (Fucsina básica e azul de toluidina, 140x).

Fatores Sistêmicos do Hospedeiro

Além dos fatores relacionados aos implantes osseointegrados, os inerentes ao hospedeiro também podem influenciar na taxa de osseointegração e, conseqüentemente, no sucesso a longo prazo das restaurações implantossuportadas.⁴³ Fatores como diabetes, tabagismo e osteoporose têm sido extensivamente avaliados por vários pesquisadores utilizando modelos histológicos

em animais e alguns estudos clínicos em humanos. Estes fatores têm em comum a influência no processo de reparo do tecido ósseo.

Tabagismo

O tabagismo tem sido relacionado como fator de risco de doenças periodontal e peri-implantar.⁴⁴ Outros estudos têm ainda correlacionado o tabagismo com a perda precoce dos implantes, au-

mento da perda óssea marginal, problemas de cicatrização do tecido mole.⁴⁴⁻⁴⁶ Alguns estudos utilizando modelos animais⁴⁷⁻⁴⁸ mostraram o efeito deletério da inalação da fumaça de cigarro e da injeção de nicotina e cotinina na aposição de tecido ósseo na superfície do implante. Estes estudos mostram que o cigarro influencia na cicatrização do tecido ósseo peri-implantar, tanto pelo efeito local (calor e fumaça) quanto pelo efeito sistêmico da inalação de todas as substâncias tóxicas presente no cigarro, reduzindo o contato osso-implante e aumentando a taxa de perda de implantes antes da conexão da prótese (falhas precoces).

Outro estudo utilizando microimplantes em humanos⁴⁹ compararam o percentual de osseointegração em microimplantes com superfície lisa removidos de maxilares humanos após 60 dias de osseointegração de pacientes fumantes e não fumantes. Os pacientes foram considerados fumantes caso consumissem mais de 10 cigarros por dia há no mínimo 5 anos. Os resultados preliminares mostraram que o percentual de contato osso-implante em pacientes fumantes é reduzida em 50% quando comparada com a de pacientes não fumantes (Fig. 1.10). Este dado ratifica achados prévios^{47,48} realizados em animais, nos quais a taxa de osseointegração foi drasticamente reduzida na presença do cigarro.

Osteoporose

Osteoporose é uma doença sistêmica que influencia na qualidade do tecido ósseo fazendo com que o mesmo seja suscetível a fraturas. Normalmente está correlacionado com a idade e é encontrado especialmente em mulheres após a menopausa.⁵⁰⁻⁵¹ Embora a osteoporose não seja um risco substancial de osseointegração, o seu tratamento é importante para a saúde dos pacientes.⁵²⁻⁵⁴

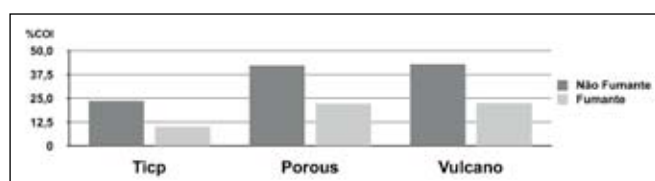


Fig. 1.10 – Média do contato osso-implante (COI) de várias superfícies de implante entre os pacientes fumantes e não fumantes. Note que o COI após 60 dias de cicatrização para os pacientes fumantes é reduzido em quase 50% quando comparado ao dos pacientes não fumantes. (Fig. 1.6)

Estudos histológicos⁵⁵⁻⁵⁸ de implantes osseointegrados removidos por fratura do implante ou fratura do componente protético mostraram que o tecido ósseo peri-implantar ao redor destes implantes apresentava sinais de normalidade e que, aparentemente, a osteoporose não influenciou a cicatrização óssea peri-implantar.

Diabetes mellitus

O diabetes é um distúrbio endócrino causado por insuficiência de insulina ou por resistência do tecido em relação à insulina.⁵⁹ A insulina é um hormônio que promove a entrada de glicose nas células e possibilita a obtenção de energia através desse metabolismo. Quando falta a insulina ou quando esta não é utilizada, a célula começa a metabolizar gordura, produzindo acúmulo de ácido graxo que causa a arteriosclerose e aneurisma obliterante, depois passa a metabolizar proteínas causando a depressão proteica com emagrecimento acelerado do indivíduo.

O diabetes altera o metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, causando imunodepressão, microaneurisma obliterante, arteriosclerose precoce, complicações neuropáticas, retinopatia, nefropatia, perda de sensibilidade, dificuldade de cicatrização e facilidade de infecção. Estima-se que 10% da população brasileira entre 30 e 69 anos de idade seja portadora de Diabetes Mellitus (Diabetes Clínico) e, nesta faixa de idade, é que se encontra a maioria dos pacientes que necessitam de tratamento com implantes osseointegráveis.⁶⁰

Outro estudo⁵⁹ avaliou 34 pacientes diabéticos que receberam 227 implantes. Todos os pacientes receberam antibioticoterapia prévia à cirurgia e aconselhamento para manterem o diabetes controlado. No período de 1 ano, observou-se sucesso de osseointegração em 214 implantes (94,3%). Entre os implantes perdidos, 3 foram com carga imediata e um por bruxismo. Concluiu-se que o uso de implantes dentários em diabéticos pode ser utilizado, se estes pacientes estiverem com a doença controlada.

Teoricamente, podemos afirmar que, devido a todas as alterações que o diabetes causa, esta doença não controlada seria uma contraindicação para o tratamento com implantes, mas faltam estudos prospectivos e acompanhamento a longo prazo para comprovarem esta afirmação.

Comentários gerais e perspectivas futuras

Implantes com tratamento de superfície apresentam percentuais de contato osso-implante mais altos. As topografias produzidas na superfície do Ticp pelas diversas modalidades de tratamento de superfície (adição ou subtração) apresentam uma geometria que pode funcionar como restrição para o componente celular do citoesqueleto de células osteoblásticas envolvidas na dispersão e locomoção celulares,⁶¹⁻⁶² tal característica também poderia explicar o aumento e a rapidez com que ocorre a integração do tecido ósseo neoformado na interface osso-implante ao redor de superfícies com topografias mais complexas como as recobertas por plasma ou hidroxiapatita.⁶³⁻⁶⁴

Sobre as superfícies tratadas foi possível observar a presença de osteoblastos em contato direto com a superfície dos implantes, sugerindo que a topografia da superfície é de suma importância para a resposta do tecido ósseo, pelo menos em condições nas quais os implantes não foram submetidos à carga oclusal.^{13,15,24,27} Alguns pesquisadores mostraram também que a proliferação e diferenciação de células osteoblásticas são aumentadas por meio da rugosidade da superfície do implante.^{62,65}

Como visto, o processo de cicatrização inicia-se logo após a inserção dos implantes, com a formação do coágulo sanguíneo sobre a superfície do implante, originando uma fina camada de fibrina.^{48,66-68} Os implantes com superfícies tratadas ou texturizadas mostram alto índice de densidade óssea compreendida entre as espiras. Tal fenômeno pode ser explicado pela maior retenção da rede de fibrina e, conseqüentemente, maior quantidade de células mesenquimais indiferenciadas para futura diferenciação em osteoblastos. O perfil perfilométrico destas topografias pode também fornecer melhor condição para a estabilização do coágulo, facilitando a cicatrização óssea sobre a superfície do implante.^{67,69}

Outros estudos têm mostrado que a topografia da superfície do implante pode afetar não só a expressão gênica do osteoblasto, mas também a diferenciação das células em osteoblastos.⁶⁵ Estes autores sugerem ainda que a interação das células com os componentes da matriz extracelular e a organização do citoesqueleto associada à topografia do implante podem influenciar na

expressão genética da célula e aumentar a formação de uma matriz óssea em contacto perfeito com a superfície do implante.

Os dados observados para os implantes com superfície lisa (Ticp)^{16,19,22,35} mostram que esta superfície não provê uma forte ancoragem junto ao tecido ósseo, sobretudo em áreas de baixa densidade, como os localizados em região posterior da maxila e áreas enxertadas. Essas observações explicam o alto índice de perdas relatado em varias investigações.^{22,33} Portanto, a topografia superficial pode ser considerada um dos fatores mais importantes que poderia influenciar na longa duração ou sobrevida das restaurações implantossuportadas em osso tipo IV.

Estudos têm demonstrado ainda que os implantes lisos necessitam de tempo de cicatrização mais prolongado.^{17,19} Contudo, estudos^{13,15} têm avaliado o contato osso-implante com superfícies lisas inseridas em maxilares humanos mostrando, após um período de cicatrização de 5 a 6 meses, um percentual de contato osso-implante ao redor de 9 a 13%. Estes valores foram mais baixos quando comparados com os 19% de contato osso-implante apresentados por outros autores,^{14,16,34} que avaliaram microimplantes inseridos na região posterior da maxila de humanos, após 60 dias de cicatrização, sugerindo que a superfície lisa depende muito mais da densidade óssea do leito receptor do que da sua propriedade osteocondutora.

Os fatores sistêmicos do indivíduo também influenciam na biologia óssea peri-implantar. Fatores como tabagismo e osteoporose podem aumentar a perda clínica de inserção periodontal,⁷⁰ mas, aparentemente, há evidências científicas para uma clara influência negativa na osseointegração somente do tabagismo.⁴⁷⁻⁴⁸ O tabagismo tem sido correlacionado a altos índices de perda de implantes precoces, além de reduzir e retardar o processo de osseointegração.⁴⁹ Os componentes do cigarro interagem de maneira negativa durante os estágios iniciais da cicatrização óssea, retardando e até mesmo evitando a mineralização do tecido neoformado. A nicotina e a fumaça do cigarro inibem a vascularização nos processos de cicatrização óssea e a produção de várias citocinas.⁷¹⁻⁷²

A osteoporose tem sido relacionada aos insucessos em Implantodontia. Entretanto, baseado nos estudos realizados sobre implantes removidos de pacientes com e sem osteoporose,⁵⁷ ob-

servou-se que os percentuais médios de contato osso-implante foram semelhantes. O estudo avaliou o tecido ósseo peri-implantar de implantes removidos de pacientes com osteoporose tipo I (osteoporose pós-menopausa), segundo o critério da *World Health Organization* (WHO). Embora o estudo não possa determinar a influência da osteoporose na osseointegração, pode sugerir que os implantes, que foram removidos por motivos de quebra dos implantes e dos componentes protéticos, pelo menos após o período de função que variou entre 12 a 100 meses, apresentaram características histológicas idênticas aos observados nos pacientes sem osteoporose. Entretanto, o presente estudo apresenta limitações, como obtenção da amostra (estudo retrospectivo) o que pode limitar o poder dos resultados. A perda do implante osseointegrado é multifatorial, o que pode dificultar a determinação do fator etiológico exato. Outros pontos devem ser associados com a perda dos implantes como número e posição dos implantes, na arcada, direção e intensidade da força oclusal, condição dos dentes remanescentes, principalmente quanto à doença periodontal.

Conclusão

Baseado em nossos achados, pode-se concluir que os principais fatores que influenciam na biologia óssea peri-implantar foram os tipos de superfície e o tabagismo. Entretanto, mais estudos devem ser realizados para um entendimento completo da biologia óssea peri-implantar e a possível influência de outros fatores sistêmicos, como a osteoporose e diabetes.

Agradecimentos

Os dados apresentados neste capítulo são, em parte, oriundos dos projetos desenvolvidos no Programa de Pós-graduação em Odontologia, Doutorado e Mestrado, áreas de Periodontia e Implantodontia no Curso de Especialização em Implantodontia da Universidade Guarulhos (UnG). Alguns destes projetos foram fomentados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conexão Sistema de Implantes, São Paulo, SP; Titanium Fix, São José dos Campos, SP; Intra-Lock International, USA; Intra-Lock Brasil, São Paulo, SP e De Bortoli, São Paulo, SP.

Referências

1. Brånemark P-I, Hanson BO, 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 Suppl.* 1977;16:1-132.
2. Brånemark P-I. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983 Sep;50(3):399-410.
3. Assenza B, Scarano A, Petrone G, Iezzi G, Thams U, San Roman F, et al. Osteoclast activity around loaded and unloaded implants: a histological study in the beagle dog. *J Oral Implantol.* 2003;29(1):1-7.
4. Schenk RK. Cytodynamics and hystodynamics of primary bone repair. In: Lane, JM ed. *Fracture healing.* New York: Churchill Livingstone; 1987:23-32.
5. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontol* 2000. 1998 Jun;17:22-35.
6. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *The International Journal of Prosthodontics* 1998;11:391-401.
7. Traini T, Degidi D, Strocchi R, Caputi S, Piatelli A. Collagen fiber orientation near dental implants in human bone: do their organization reflect differences in loading? *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005 Jul;74(1):538-46.
8. Eriksson AR, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent.* 1983 Jul;50(1):101-7.
9. Hallgren C, Reimers H, Gold J, Wennerberg A. The importance of surface texture for bone integration of screw shaped implants: an in vivo study of implants patterned by photolithography. *J Biomed Mater Res* 2001;57:485-496.
10. Brunski JB, Puelo DA, Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:15-46.
11. Lekholm U, Immediate/early loading of oral implants in compromised patients. *Periodontol* 2000. 2003;33:194-203.
12. Rocci A, Martignoni M, Burgos PM, Gottlow J, Sennerby L. Histology of retrieved immediately and early loaded oxidized implants: light microscopic observations after 5 to 9 months of loading in the posterior mandible. *Clinical Implant Dentistry and Related Res* 2003;5:88-94.
13. Ivanoff CJ, Hallgren C, Widmark G, Sennerby L, Wennerberg A. Histologic evaluation of the bone integration of TiO₂ blasted and turned titanium microimplants in human. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:128-134.
14. Trisi P, Lazzara R, Rebaudi A, Rao W, Testori T, Porter SS. Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surfaces after 2 months of healing in the human maxilla. *J Periodontol* 2003; 74:945-956.
15. Ivanoff CJ, Widmark G, Johansson C, Wennerberg A. Histologic evaluation of bone response to oxidized and turned titanium micro-implants in human jawbone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:341-348.

16. Shibli JA, Grassi S, Figueiredo LC, Feres M, Marcantonio Jr E et al. Influence of implant surface topography on early osseointegration: A histological study in human jaws. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007; 80:377-385.
17. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P-I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaws. *Int J Oral Surg* 1981; 10;6:387-416.
18. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981; 52;2:155-70.
19. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Brånemark fixtures in type IV bone. A 5-year analysis. *J Periodontol* 1991; 62:2-4.
20. Quirynen M, Vogels R. Clinical relevance of surface characteristics on the formation of plaque on teeth and implants. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2002 Nov;109(11):422-9.
21. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Brånemark P-I, Jemt T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of the totally edentulous jaw. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;5:347-359.
22. Friberg B, Jemt T, Lekholm U. Early failures in 4641 consecutively placed Branemark dental implants. A study from stage I surgery to the connection of completed prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991;6:142-146.
23. Böeck-Neto RJ, Gabrielli MFR, Lia RCC, Marcantonio E, Shibli JA, Marcantonio Jr E. Histomorphometrical analysis of bone formed after maxillary sinus floor augmentation by grafting with a combination of autogenous bone and DFDBA or hydroxylapatite. *J Periodontol* 2002;73:266-279.
24. Buser D, Schenk RK, Steineman S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 1991;25:889-902.
25. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B, Kroll JJ. A histomorphometrical and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clin Oral Implants Res* 1995;6:24-30.
26. Piattelli A, Manzon L, Scarano A, Paolantonio M, Piattelli M. Histologic and histomorphometric analysis of the bone response to machined and sandblasted titanium implants: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 Nov-Dec;13(6):805-10.
27. Buser D, Nydegger T, Oxland T, Cochran DL, Schenk RK, Hirt HP, et al. Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid etched surface: a biomechanical study in the maxilla of miniature pigs. *J Biomed Mater Res.* 1999;45:75-83.
28. Gotfredsen K, Berglundh T, Lindhe J. Anchorage of titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2000;2(3):120-8.
29. Kohal RJ, Bachle M, Emmerich D, Beschmidt SM, Strub JR. Hard tissue reaction to dual acid-etched titanium implants: influence of plaque accumulation. A histological study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Aug;14(4):381-90.
30. Shibli JA, Feres M, Figueiredo LC, Iezzi G, Piattelli A. Histological comparison of bone to implant contact in two types of dental implant surfaces: a single case study. *J Contemp Dent Pract.* 2007 Mar 1;8(3):29-36.
31. Shibli JA, Grassi S, Figueiredo LC, Feres M, Iezzi G, Piattelli A. Human peri-implant bone response to turned and oxidized titanium implants inserted and retrieved after 2 months. *Implant Dent.* 2007 Sep;16(3):252-9.
32. Grassi S, Piattelli A, Figueiredo LC, Feres M, de Melo L, Iezzi G et al. Histologic evaluation of early human bone response to different implant surfaces. *J Periodontol.* 2006 Oct;77(10):1736-43.
33. Grassi S, Piattelli A, Ferrari DS, Figueiredo LC, Feres M, Iezzi G et al. Histologic evaluation of human bone integration on machined and sandblasted acid-etched titanium surfaces in type IV bone. *J Oral Implantol.* 2007;33(1):8-12.
34. Quirynen M, Naert I, van Steenberghe D, Teerlinck J, Dekeyser C, Theuniers G. Periodontal aspects of osseointegrated fixtures supporting an overdenture. A 4-year retrospective study. *J Clin Periodontol.* 1991;18:719-728.
35. Matsuo M, Nakamura T, Kishi Y, Takahashi K. Microvascular changes after placement of titanium implants: scanning electron microscopy observations of machined and titanium plasma-sprayed implants in dogs. *J Periodontol.* 1999 Nov;70(11):1330-8.
36. Wong M, Eulenberger J, Schenk R, Hunziker E. Effect of surface topology on the osseointegration of implant material in trabecular bone. *Biomaterials* 1995;29:1567-1575.
37. Cochran DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D. Bone response to unloaded and loaded titanium implant with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible. *J Biomed Mater Res* 1998;40:1-11.
38. Placko HE, Mishra S, Weimer JJ, Lucas LC. Surface characterization of titanium-based implant materials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15:355-363.
39. Lazarra RJ, Porter SS, Testori T, Galante J, Zetterqvist L. A prospective multicenter study evaluating loading of osseotite implants two months after placement: one-year results. *J Esthet Dent.* 1998; 10: 280-289
40. Lazarra RJ, Testori T, Trisi P, Porter S, Weinstein R. A human histologic analysis of Osseotite and machined surfaces using implants with 2 opposing surfaces. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999;19:117-129.
41. Shibli JA, Mangano C, D'avila S, Piattelli A, Pecora GE, Mangano F et al. Influence of direct laser fabrication implant topography on type IV bone: A histomorphometric

- study in humans. *J Biomed Mater Res part A*. 2009; jul 9, DOI : 10.1002/jbm.a.32566.
42. Shibli JA, Grassi S, Piattelli A, Pecora GE, Ferrari DS, Onuma T, d'Avila S, Coelho PG, Barros R, Iezzi G. Histomorphometric Evaluation of Bioceramic Molecular Impregnated and Dual Acid-Etched Implant Surfaces in the Human Posterior Maxilla. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2009; Apr 23, DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00174.x.
 43. Van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:617-62.
 44. Schwartz-Arad D, Samet N, Samet N, Manlinder A. Smoking and complications of endosseous dental implants. *J Periodontol*. 2002 Feb;73(2):153-7.
 45. De Bruyn H, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implants Res*. 1994 Dec;5(4):260-4.
 46. Lindquist LW, Carlsson GE, 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*. 1996 Dec;7(4):329-36.
 47. César-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Sallum AW, Nociti FH Jr. Bone filling around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. *J Periodontol*. 2005 Sep;76(9):1476-81.
 48. Balatsouka D, Gotfredsen K, Sørensen L, Lindh CH, Berglundh T. Effect of systemic administration of nicotine on healing in osseous defects. An experimental study in rabbits. Part II. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Oct;17(5):488-94.
 49. Shibli JA, d'Avila S, Iezzi G, Piattelli A. Effect of implant surface topography on smokers: a histologic study in human jaws. *Academy of Osseointegration*, Boston 2008. p. 12.
 50. Friberg B. Treatment with dental implants in patients with severe osteoporosis: A case report. *Int J Periodontics & Restorative Dentistry* 1994;14:349-353.
 51. Jeffcoat MK. Safety of Oral Bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:349-353.
 52. Amorin MA, Takayama L, Jorgetti V, Pereira RM. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. *Osteoporos Int* 2006;17:1494-1500.
 53. Dao TT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:137-144.
 54. Fujimoto T, Niimi A, Nakai H, Ueda M. Osseointegrated implants in a patient with osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:539-542.
 55. Melo L, Piattelli A, Lezzi G, d'Avila S, Zenóbio EG, Shibli JA. Human histologic evaluation of a six-year-old threaded implant retrieved from a subject with osteoporosis. *J Contemp Dent Pract*. 2008 Mar 1;9(3):99-105.
 56. Shibli JA, Aguiar KC, Melo L, Ferrari DS, d'Avila S, Iezzi G et al. Histologic analysis of human peri-implant bone in type I osteoporosis. *J Oral Implantol*. 2008;34(1):12-6.
 57. Shibli JA, Aguiar KC, Melo L, d'Avila S, Zenóbio EG, Favero M et al. Histological comparison between implants retrieved from patients with and without osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Apr;37(4):321-7.
 58. Shibli JA, Grande PA, d'Avila S, Iezzi G, Piattelli A. Evaluation of human bone around a dental implant retrieved from a subject with osteoporosis. *Gen Dent*. 2008 Jan-Feb;56(1):64-7.
 59. Baishi J. Wolfinger Dental Implants in the Diabetic Patient: A Retrospective Study. *Implant Dent*. v. 8, n. 4, p. 355-359, Jun./Dec. 1999.
 60. Cassino PM, Filho FF, Castilho L, Fraige A, Noschang F, Gebara AM et al. *Diabetes Clínica*, 2006, v. 10, n. 2.
 61. Den Braber ET, De Ruijter JE, Smits HTJ, Ginsel LA, Von Recum AF, Jansen JA. Effect of parallel surface microgrooves and surface energy on cell growth. *J Biomed Mater Res* 1995;29:511-518.
 62. Klokkevold PR, Johnson P, Dadgostari S, Caputo A, Davies JE, Nishimura RD. Early endosseous integration enhance by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implant Res* 2001;12:350-357.
 63. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. The Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15:381-92.
 64. Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, Simpson J, Cochran DL. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation and protein synthesis of human osteoblast-like cells. *J Biomed Mater Res* 1995;29:389-401.
 65. Schwartz Z, Lohmann CH, Oefinger J, Bonewald LF, Dean DD et al. Implant surface characteristics modulate differentiation behavior of cells in the osteoblastic lineage. *Adv Dent Res* 1999; 13:38-48.
 66. D'Hoedt B. The influence of implant materials and material surfaces on blood clotting: a scanning electron microscopy study. In: van Stenberghe D, Albrektsson T, Brånemark P-I, Henry PJ, Holt R, Linden C, eds. *Tissue integration in oral and maxillofacial reconstruction*. Proceedings of an International Congress. *Current Clinical Practice Series* 1985;29:46-50.
 67. Meyer A, Baier R, Natiella J, Meenagha M. Investigation of tissue/implant interactions during the first two hours of implantation. *J Oral Implantology* 1988;14:363-379.
 68. Wen X, Wang X, Zhang N. Microrough surface of metallic biomaterials: a review. *Biomedical Materials and Engineering* 1996;6:173-189.
 69. Shibli JA, Martins MC, Nociti Jr. FH, Garcia VG, Marcan-tonio Jr. E. Treatment of ligature-induced peri-implantitis

- by lethal photosensitization and guided bone regeneration: a preliminary histologic study in dogs. *J Periodontol* 2003;74:338-345.
70. Grossi SG, Skrepecinski FB, DeCaro T, Robertson Dc, Ho AW, Dunford RG et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol*. 1997 Aug;68(8):713-9.
71. Riebel GD, Boden SD, Whitesides TE, Hutton WC. The effect of nicotine on incorporation of cancellous bone graft in an animal model. *Spine*. 1995 Oct 15;20(20):2198-202.
72. Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D. Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mater Res*. 1999 Jun 15;45(4):294-301.

1.2 Tabaco e implantes osseointegrados

Vários estudos reconhecem que determinados grupos de pacientes concentram um risco para falha de implantes, perdendo um numero desproporcional destes, fenômeno denominado em inglês como “*Clusterization*” (ALISSA e OLIVER, 2012). Segundo Davies (1998) o tabaco é um dos mais significantes fatores de risco para os implantes osseointegrados, apresentando uma predisposição em particular para perdas múltiplas em um único paciente.

Embora comumente se atribua a Bain e Moy (1993) a primeira associação do tabagismo e falha de implantes já em 1992 Jones e Triplett relatavam a alta incidência de complicações de implantes em pacientes fumantes.

Wallace (2000) relata os efeitos deletérios do cigarro sobre a osseointegração e propõem que o cigarro seja considerado uma contraindicação relativa para os implantes, assim, todos os pacientes tabagistas que irão se submeter a procedimento de colocação de implantes devem ser informados que existe um aumento de risco de perda dos implantes e peri-implantite (HEITZ-MAYFIELD, 2009).

Embora alguns trabalhos não demonstrem diferenças estatísticas na taxa de sucesso dos implantes osseointegrados entre fumantes e não fumantes (MINSK et al., 1996; BAIN et al., 2002; KUMAR et al., 2002), a maioria dos estudos demonstram que a taxa de sucesso dos implantes osseointegrados diminui em pacientes fumantes e que o cigarro tem um papel deletério sobre a osseointegração, cicatrização dos enxertos e na saúde dos tecidos periodontais e peri-implantares (LAMBERT et al., 2000; LIRA e SCHWARTZ-ARAD, 2005; STRIETZEL et al., 2007; JAVED et al., 2012; SNIDER et al., 2011; AGLIETTA et al., 2011), conforme tabela 1.

Tabela 1. Comparação da taxa de sucesso de implantes em diferentes trabalhos

Autor	Ano	Grupo	Pacientes (Implantes)	Tx de Sucesso	Observações	
Bay e Moy ¹³	1993	Não Fumantes:	540	(1804)	95,23%	Um dos primeiros trabalhos a relacionar o tabagismo com a falha de implantes. Não apresenta o número em cada grupo
		Fumantes:	Total	(390)	88,72%	
De Bruyn e Collaert ²⁶	1994	Não Fumantes:	1019	(2307)	97,10%	Autores relatam um maior número de falhas de implantes na maxila.
		Fumantes:	458	(1113)	94,50%	
Keller <i>et al</i> ²⁷	1999	Não Fumantes:	20	(73)	94,50%	Todos os implantes foram colocados em seios maxilares e regiões antrais enxertadas.
		Fumantes:	08	(32)	78,10%	
Jones <i>et al</i> ²⁸	1999	Não Fumantes:	44	(217)	97,70%	Foram utilizados implantes plasma spray de titânio (TPS) e TPS + hidroxiapatita
		Fumantes:	19	(126)	90,47%	
Wallace ²⁹	2000	Não Fumantes:	39	(115)	93,10%	Encontrado um maior número de falhas nos implantes curtos
		Fumantes:	17	(72)	83,40%	
Geurs <i>et al</i> ³⁰	2001	Não Fumantes:	100	(267)	95,30%	Implantes colocados em maxilas após cirurgias de levantamento de seio maxilar
		Fumantes:	Total	(62)	88,70%	
Vehemente <i>et al</i> ³¹	2002	Não Fumantes:	620	(620)	92,91%	Seguimento de 5 anos, Implantes Bicon [®] . Foi randomizado um implante por paciente.
		Fumantes:	57	(57)	73,47%	
Schwartz-Arad <i>et al</i> ³²	2002	Não Fumantes:	172	(579)	98,44%	Os tabagistas foram divididos por quantidade de cigarro/dia e por anos de hábito
		Fumantes:	89	(380)	96,00%	
De Luca <i>et al</i> ³³	2006	Não Fumantes:	285	(1045)	86,67%	Número de falhas aumenta proporcionalmente ao número de cigarros/dia
		Fumantes:	104	(494)	76,92%	
Sanchez-Perez <i>et al</i> ³⁴	2007	Não Fumantes:	26	(70)	98,60%	Os tabagistas foram divididos em grupos pelo número de cigarro/dia. Tabagistas pesados 31% de perdas
		Fumantes:	40	(95)	84,20%	
Sverzut <i>e al</i> ³	2008	Não Fumantes:	574	(1431)	97,19%	Diferença encontrada não foi significativa estatisticamente
		Fumantes:	76	(197)	96,80%	
Koldsland <i>et al</i> ³⁵	2009	Não Fumantes:	50	(130)	98,00%	Forte relação também entre a perda de implantes e história de periodontite
		Fumantes:	59	(242)	84,70%	
Cavalcanti <i>et al</i> ³⁶	2011	Não Fumantes:	1019	(3882)	97,10%	Taxa de sucesso aos 5 anos de seguimento.
		Fumantes:	458	(1961)	94,50%	
Rodrigues-Arguetta <i>et al</i> ³⁷	2011	Não Fumantes:	182	(644)	97,20%	O trabalho analisou além da perda de implantes, as complicações apresentadas.
		Fumantes:	113	(389)	96,40%	
Vervaeke <i>et al</i> ³⁸	2012	Não Fumantes:	235	(849)	96,80%	Os implantes utilizados eram de superfície modificada (fluoreto)
		Fumantes:	60	(244)	87,80%	
Lin <i>et al</i> ³⁹	2012	Não Fumantes:	47	(94)	84,60%	Os implantes foram colocados imediatamente após levantamento de seio maxilar
		Fumantes:	28	(62)	78,10%	

1.3 Componentes do cigarro e seus efeitos sobre o organismo

O processo de reparação de uma ferida pode ser definido como u organismo para restaurar a continuidade e função de um órgão ou teci A variedade de complicações na cicatrização associadas ao cigarro, s pode ter um impacto em diferentes níveis. No entanto o impacto pato tabaco sobre a cicatrização permanece não totalmente esclarecido (2012).

O Tabaco possui aproximadamente 4000 diferentes gases e divididas em fase Gasosa e particulada, incluindo: nitrogênio, monóxido dióxido de carbono, amônia, cianeto de hidrogênio, benzeno, nicotina anatabine e anabasine entre outras (LIRA e SCHWARTZ-ARAD, 2005)

O Tabaco tem um efeito marcante na resposta inflamatória, número, a resposta quimiotática, a função migratória, a liberação proteolíticas e os mecanismos bactericidas dos neutrófilos. Ocorre um uma linfopenia, similar ao encontrado em outros estudos em pacientes estresse (NOBLE e PENNY, 1975).

Eichel e Shahrik (1969) observaram que o tabaco afeta diretamente dos leucócitos. Eles notaram uma total inibição dos leucócitos exp gasosa de um cigarro, e atribuíram este efeito especialmente a acrolina Eles também notaram, pelo menos, uma redução de 50% no metabolismo aeróbico e na glicólise anaeróbica.

O Tabaco aumenta a formação de trombos, e diminui a infiltração inflamatórias. Altera a função celular inflamatória levando a uma degradação devida a excessiva liberação de proteases concomitante a uma redução destas. Todas estas alterações juntas diminuem a defesa do organismo em infecções (EICHEL e SHAHRIK, 1969).

A nicotina, um dos principais componentes do cigarro, é a mais vasoativa constituinte da fase particulada do tabaco, tem marcante efeito sobre o sistema cardiovascular e é a principal responsável pelo desenvolvimento da dependência (ZEVIN et al., 1998; SALDANHA et al., 2004).

A Nicotina estimula a atividade dos nervos simpáticos, através da ligação com os receptores colinérgicos nicotínicos, que são encontrados no cérebro, gânglios autonômicos e na junção neuromuscular.

A ligação a estes receptores ativa a liberação de neurotransmissores como, acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, beta-endorfina, glutamato e outros. A nicotina também facilita a liberação de hormônio do crescimento e ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) (ZEVIN et al., 1998).

A liberação de epinefrina causa vasoconstrição periférica, diminui a perfusão tecidual e aumenta a viscosidade do sangue, visto que causa uma diminuição da fibrinólise e um aumento da adesão plaquetária, o que diminui o fluxo de oxigênio para o local de aposição peri-implantar.

O monóxido de carbono, outro dos principais constituintes do tabaco, se liga fortemente à hemoglobina, formando um complexo carboxiemoglobina, A afinidade do monóxido de carbono pela hemoglobina é 200 vezes maior que a do oxigênio, conseqüentemente o monóxido de carbono inibe a ligação oxigênio-hemoglobina, diminuindo a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue, com conseqüente redução também da quantidade de oxigênio que chega aos tecidos periféricos (SILVESTEIN, 1992; GUO e DIPIETRO, 2010).

Os mecanismos pelos quais o cigarro contribui com os eventos vasculares, incluem indução de um estado de hipercoagulabilidade, aumento do esforço do miocárdio, redução da capacidade sanguínea de transportar oxigênio devido ao monóxido de carbono, vasoconstrição coronária e periférica e liberação de catecolaminas (ZEVIN et al., 1998).

A nicotina suprime a proliferação de osteoblastos e inibe a expressão de alguns mediadores osteogênicos e angiogênicos em modelos experimentais *in vitro* (YUHARA et al., 1999; MA et al., 2011). Estes efeitos inibitórios da nicotina na atividade dos osteoblastos podem refletir em certo grau, em um efeito prejudicial do uso do tabaco na taxa de sucesso dos implantes osseointegrados (MA et al., 2011).

Sialoproteínas ósseas (BSP – Bone Sialoprotein), que atuam na mineralização óssea precoce são diminuídas quando o tecido é exposto a nicotina. A diminuição da densidade óssea também contribui para o aumento da taxa de insucessos nos implantes osseointegrados (NAKAYAMA ET AL., 2009).

. A fumaça concentrada do cigarro diminui a proliferação dos fibroblastos e é citotóxico para fibroblastos gengivais humanos. *In Vitro* a proliferação celular diminui em 50% quando a concentração de fumaça é superior a 200µg/ml (ZHANG et al., 2009). Segundo os mesmos autores, cada cigarro rende 26,1mg de fumaça condensada. Considerando de meio a um pacote de cigarros por dia (10-20 cigarros) e uma média de produção salivar de 1 a 1,5 litros a exposição do tabagista varia de 174 – 522µg/ml .

O condensado de fumaça do tabaco também altera a produção e a localização das metaloproteinases (MMPs) e dos inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs) (ZHANG et al., 2009).

A saliva de pacientes fumantes apresenta uma maior atividade da arginase. O aumento da arginase diminui a produção de óxido nítrico, consequentemente aumentando a susceptibilidade a infecções (QUEIROZ et al., 2009).

Revisões sistemáticas consistentes (HEITZ-MAYFIELD, 2009; KLOKKEVOLD e HAN, 2007) concluem que o tabagismo é um fator que diminui a taxa de sucesso dos implantes, e que apesar de não ser uma contraindicação absoluta, os pacientes devem ser informados do maior risco de complicações.

Visando diminuir os efeitos deletérios do tabagismo sobre a cicatrização inicial dos implantes, protocolos têm sido sugeridos de suspensão do hábito. Bain (1996) demonstra que a suspensão do tabagismo uma semana antes da cirurgia de implantação até oito semanas após, reduz o número de perdas de implantes nos tabagistas a valores comparáveis aos não fumantes.

Sorensen et al. (2003) demonstrou em trabalho experimental em feridas cutâneas humanas, que 4 (quatro) semanas de abstinência do fumo após a cirurgia reduzem o número de complicações.

Uma revisão sistemática sobre intervenções pré-operatórias e cessação do hábito em fumantes concluiu que a suspensão do hábito tabagista reduz a morbidade pós-operatória em cirurgias e que Períodos superiores a quatro semanas antes da cirurgia tem impacto positivo sobre a cicatrização porém salienta que o tempo e tipo ideal de intervenção permanece desconhecido (THORDIS et al., 2010).

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o contato osso implante e densidade óssea dentro e fora da área de espiras de micro-implantes de superfície tratada por jateamento e ataque ácido em pacientes fumantes após dois meses de cicatrização.

3 ARTIGO:**CIGARETTE SMOKING AFFECTS EARLY HUMAN PERI-IMPLANT BONE HEALING**

José Divino Bezerra Ferreira, Adriano Piattelli, Giovanna Iezzi, Ronaldo Iurovski, Magda Feres, Paulo G. Coelho, Jamil Awad Shibli

Department of Periodontology and Oral Implantology, Dental Research Division, Guarulhos University, Guarulhos, SP, Brazil

Department of Oral Medicine and Pathology, University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy

Department of Biomimetics, School of Dental Medicine, New York University, NY, USA.

Correspondence to:

Prof. Jamil Awad Shibli

Centro de Pós-Graduação e Pesquisa –CEPE, Universidade Guarulhos

Praça Tereza Cristina, 229 – Centro

07011-040 Guarulhos, SP - Brazil

e-mail: jashibli@yahoo.com

FAX: +55 11 24641758

Running title: Effect of smoking on early osseointegration

ABSTRACT

Objective: This study evaluated the effect of cigarette smoking on early bone-to-implant contact (BIC%), the bone density in the threaded area (BA%) as well as the bone density outside the threaded area (BD%) around micro-implants with sandblasted acid etched surface retrieved from human jaws.

Material and Methods: A total of 22 subjects (mean age 55.44 ± 4.5 years) were divided in 2 groups: Smokers ($n=11$ subjects) and non-smokers ($n=11$ subjects). Each subject received 1 micro-implant during conventional mandible or maxilla implant surgery. After 8 weeks, the micro-implants and the surrounding tissue were removed and prepared for histomorphometric analysis.

Results: Two micro-implants placed in smokers showed no osseointegration. Early stages of maturation of the newly-formed bone were present, mainly in the non-smokers. Marginal bone loss, gap and fibrous tissue were present around implants retrieved from smokers. Histometric evaluation indicated that the mean BIC% ranged between $25.97 \pm 9.02\%$ and $40.01 \pm 12.98\%$ for smokers and non-smokers, respectively ($p < 0.001$). Smokers presented $28.17 \pm 10.32\%$ of BA% while non-smokers showed $46.34 \pm 19.12\%$. The mean of BD% ranged between 18.76 and 25.11% for smokers and non-smokers respectively ($p > 0.05$).

Conclusion: Cigarette smoking has a detrimental effect on early bone tissue response around sandblasted acid etched implant surface topographies.

KeyWords: Dental implants; Implant Surface Topography / Osseointegration; Smoking; Wound Healing; Human Histology.

INTRODUCTION

Smoking tobacco has been shown to be a risk factor for bone healing^{3,4}. The detrimental effect of smoking and its components on bone-to-implant contact (BIC), bone mineral density and bone healing has been evaluated in a several histologic animal models⁵⁻⁷.

Cigarette smoking is composed of over 4,700 toxins that potentially undermine the peri-implant bone healing process. Smoking delays the normal bone healing process by a mechanism that inhibits proliferation of precursor cells essential to bone healing⁸. Toxins such as nicotine, carbon monoxide, nitrosamines, benzenes, aldehydes, and hydrogen cyanide have been shown to affect processes essential to bone healing⁹. Nicotine is a potent vasoconstrictor that reduces not only blood flow and nutrient delivery to the surgical implant site but also inhibits proliferation of fibroblasts, red blood cells and macrophages¹⁰. Carbon monoxide decreases the oxygen carrying capacity of red blood cells while hydrogen cyanide leads to hypoxia.

On the other hand, peri-implant bone healing might also be affected by the different dental implant surface topographies.. This complex process involves a cascade of synthesis and activation of matrix proteins, growth factors, cytokines, and angiogenic stimulators that coordinate the restoration of mechanical stability of bone at the peri-implant interface.^{1,2} Each of these bone-healing processes is affected by physicochemical interaction between the molecules and cells around peri-implant area. The surface topography properties as well as the specific properties of individual proteins, determine the organization of the adsorbed protein layer².

This background triggered the search for implant-surface modifications using techniques such as grit blasting, acid etching, anodic oxidation, nanotopographies and laser preparation¹⁷. The dental implant quality depends on the chemical, physical, mechanical, and topographic properties of the surface. These different properties interact and determine the activity of the cells close to the dental implant surface. The sandblasted acid-etched surface is obtained by treating the commercially pure titanium dental implant with a spray of air and abrasive material (aluminum oxide or titanium oxide) for a certain period of time and under controlled

pressure. Next, this modified surface is pickled with acid solutions under different temperatures and periods of time to remove any residue and to condition the blasted surface. In addition, the properties of this surface influence cell migration and proliferation, resulting in better BIC% ^{16,17,19}.

Few studies and case reports have been published evaluating the peri-implant bone response in smokers ²⁰. Therefore, the quality of the bone-implant interface around sandblasted acid-etched surfaces after a short period of healing on smokers is still to be determined. The purpose of the present prospective study was to evaluate the impact of smoking on human bone apposition around sandblasted acid-etched surfaces after an unloaded healing period of 2 months.

MATERIAL AND METHODS

Selection of Subjects

Twenty-two partially or totally edentulous subjects (13 women; 9 men), with a mean age of 55.44±4.5 years, referred for oral rehabilitation with dental implants were included in this study (Table 1). The patients were divided into 2 groups: smokers ($n=11$ patients) and non-smokers ($n=11$ patients). Exclusion criteria included pregnancy, nursing and any systemic condition that could affect bone healing.

Calculation of the sample size was based on previous study ²⁰, where a sample of at least 10 subjects was considered desirable. The Ethics Committee for Human Clinical Trials at Guarulhos University approved the study protocol (#201/03), which was explained to each subject, and all the patients signed Informed Consent.

Smoking

At baseline recruitment, patients were provided with a questionnaire to report their smoking history. They were asked to furnish information on smoking status (current, past and never), frequency of smoking (number of cigarettes per day or week or a month), and number of years they smoked. Using the aforementioned

information, the patients were categorized into smokers (>10 cigarettes a day for at least 5 years) and non-smokers²⁰. The non-smoking group includes only those who never smoked to avoid bias in the present study design.

Micro-Implants and Implant Surface Topography

In this study, screw-shaped micro-implants with 2.5mm in diameter and 6.0 mm long made of grade-4 titanium (Conexão Dental Implants, São Paulo, SP, Brazil) were prepared by sandblasted acid-etched surface technology as previously described^{21,22} (Figure 1). The acid etch process (HCl/HNO₃) was controlled to create a homogeneous implant surface topography. The experimental implants were blasted with 25-100 μm TiO₂ particles. After sandblasting the dental implants were ultrasonically cleaned with an alkaline solution, washed in distilled water and pickled with a mixture of HNO₃ and HF.

An optical laser profilometer (Mahr GmbH, Brauweg 38 Gottingen, Germany) measured the micro-implant surface topography. The preparation process provides an implant surface with a surface roughness with the mean and standard deviation of the absolute values of all profile points (Ra), the root-mean-square of the values of all points (Rq) and the average value of the absolute heights of the five highest peaks and the depths of the five deepest valleys (Rz) of 0.87±0.14, 1.12±0.18 and 5.14±0.69μm, respectively.

Experimental design

Twenty-two screw-shaped micro-implants were used in this study. Each subject received one micro-implant, inserted in the posterior region of the mandible or of the maxilla, always distal to the last conventional implant placed.

Surgical procedures

The conventional dental implants were placed under aseptic conditions, after a crestal incision and the elevation of mucoperiosteal flaps. The surgical sites were prepared either with 1.8mm diameter twist drill, in the maxilla, or, a 2.0mm twist drill

in the mandible. Afterwards, the micro-implants were inserted with a screwdriver. If the micro-implant presented low primary stability, a second surgical site was prepared. Drilling procedures and micro-implant placements were made under profuse irrigation with sterile saline. The flaps were sutured with single interrupted sutures, submerging the micro-implants. 300 mg of clindamicyn was given three times a day for a week, in order to avoid post-surgical infection. 50 mg of potassic diclofenac was administered for pain control, 3 times a day for 5 days. Sutures were removed after 10 days. For postoperative dental biofilm control, subjects were prescribed 0.12% chlorhexidine rinses twice a day during 14 days.

After healing period of 2 months, the micro-implants and the surrounding tissues were retrieved with a 4.0mm wide trephine bur, and the specimens were fixed by immediate immersion in 4% neutral formalin.

Processing of specimens and histometric analysis

The biopsies were processed to obtain thin ground sections (Precise 1 Automated System[®], Assing, Rome, Italy) as previously described.²³ The specimens were dehydrated in an ascending series of alcohol rinses and embedded in a glycol methacrylate resin (Technovit[®] 7200 VLC, Kulzer, Wehrheim, Germany). After polymerization the specimens were sectioned longitudinally along the major axis of the implant with a high-precision diamond disk at about 150 μ m and ground down to about 30 μ m. One to two slides were obtained for each implant. The slides were stained with basic fuchsin and toluidine blue. BIC% was measured around all implant surfaces. The bone density in the threaded area (BA%) was defined as the fraction of mineralized bone tissue within the threaded area. All threads were measured. Bone density (BD%) in a 200 μ m-wide zone lateral to the implant surface was measured bilaterally. These evaluations were performed using a light microscope connected to a high-resolution video camera and interfaced to a monitor and personal computer. This optical system was associated with a digitizing pad and a histometry software package with image-capture functionalities (Image-Pro Plus[®] 4.5, Media Cybernetics Inc., Immagini & Computer Snc, Milan, Italy). The Mean and standard deviation of histometric variables were calculated for each micro-implant, then for each group. Data were first examined for normality by the Kolmogorov-Smirnov test (data not

shown); as the data did not achieve normality, analysis was performed using non-parametric method. Mann-Whitney U test was used to compare the differences between groups (smoker and non-smoker). The significance test was 2-tailed and conducted at a 0.05 level of significance.

RESULTS

Clinical observations

Twenty micro-implants were clinically stable at the time of retrieval. The micro-implants were almost all placed in the posterior maxilla²⁴ (13 in total) being 7 and 6 in smokers and non-smokers, respectively. The remaining micro-implants were placed in the posterior mandible. Only 2 micro-implants placed in the posterior maxilla of smokers (one female and one male) showed no osseointegration. These implants were not included in the authors' evaluation of the present study.

Histometric Results

The ground sections of both groups are presented in Figures 2 to 4. Tables 2 to 4 present the histometric variables. BIC% and BA% were significantly lower in smokers ($p < 0.05$, Table 2). BIC% values for smokers ranged between 11.79 and 40.77% while the means values for the non-smokers ranged between 14.89 and 63.34%. The mean bone density value (BA) in the thread area for the smokers was 28.17% ranging from 16.67 to 49.5%. The mean BA% value for the non-smokers was 46.34% ranging from 8.89 to 80.78%. The bone density (BD%) in a 200um-wide zone lateral to the micro-implant presented a mean of 18.76 and 25.11% for smokers and non-smokers respectively ($p > 0.05$).

Tables 3 and 4 show the mean histometric values for the implants placed in the maxilla and mandible, respectively. Smokers showed lower mean percentages for all histometric parameters. The mean BIC% value for the non-smokers ($32.97\% \pm 8.98\%$) in the maxilla was higher ($p = 0.03$) when compared with the values observed for the smokers ($19.02\% \pm 4.38\%$). There was significant difference shown between the BIC% values for micro-implants inserted in the mandible in both groups ($p = 0.02$).

The smoking influenced the bone density in the thread area (BA%) for micro-

implants retrieved from both the maxilla and mandible. The non-smokers presented higher mean BA% values than those obtained for the smokers. However, the mean BA% values for the maxilla and mandible did not differ significantly ($p>0.05$) for the groups (Tables 3 and 4).

In addition, when intra-group analysis was performed according to the micro-implant position in the jaw (maxilla or mandible) the histometric data showed that both surfaces presented higher mean histometric values in the mandible ($p>0.05$) (data not shown).

DISCUSSION

This present investigation demonstrated that smoking had detrimental effects on early peri-implant bone healing around sandblasted etched-acid implant surface topography suggesting a clear tendency toward slower wound repair. These results confirmed previous animal and human studies that had shown that smoking interferes negatively either with bone to implant contact (BIC) or guided bone regeneration¹⁶⁻²⁰.

The lower mean values of BIC around the micro-implants retrieved from smokers was the result of the interaction between cigarette smoking and host response. The peri-implant bone apposition process is a coordinated process involving various biological factors.¹ Indeed, many growth factors, expressed during skeletal development and induced in response to injury are believed to regulate bone tissue repair.²⁵ Some of these molecules are also involved in angiogenesis²⁶. The involvement of vascular growth factors in bone tissue formation is also suggested by its interaction with humoral factors that regulate bone homeostasis²⁷ and by its role, not only in bone angiogenesis but also in different aspects of bone development, including chondrocyte differentiation, and osteoblast and osteoclast recruitment.²⁵ Bone formation is closely linked to blood vessel invasion and therefore, angiogenesis plays a pivotal role in all regenerative processes.^{1,24,27} On the other hand cigarette smoking influences angiogenesis²⁸, several aspects of leukocyte development and function as well as host cytokine levels²⁹ that could, in part, explain the worst results observed for all histometric variables in the present study.

Furthermore, it has been known that smoking not only reduces the rate of bone formation³⁰ but also increase the rate of bone destruction in post-menopausal women.^{31,32} Imbalances between osteoclasts and osteoblasts can arise from several factors such as hormonal changes, enhanced production of inflammatory cytokines, and growth factors that may result in decreased bone mass or increased bone mass. Earlier investigations³³ have shown that bone turnover is controlled by the interaction of the receptor activator of the NF- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG). RANK, RANKL and OPG are important in coordinating osteoclastogenesis and thereby alveolar bone resorption. In a similar manner, cigarette smoking and its components seem to suppress OPG levels and might contribute towards the decreased peri-implant bone formation, in agreement with the results of the present investigation and aforementioned animal^{5-7,23} and human²⁰ studies. However, the precise mechanisms by which smoking exerts its deleterious effects on bone healing remain unclear.

Long-term investigations have documented the high predictability of dental implants to restore partially and fully edentulous patients^{34,35}. However, the survival data of dental implants placed in posterior maxilla were inferior to those placed in the anterior mandible where the bone density is frequently higher. In addition to influencing wound healing, cigarette smoking has also been implicated in decreasing bone density^{36,37}. Therefore, smoking may also indirectly decrease implant success rates by giving rise to poor-quality bone, agreeing with the data of the present study, in which 3 implants placed in the posterior maxilla of smokers showed lack of osseointegration. Several authors³⁵⁻³⁷ have also demonstrated that smokers had a significantly higher overall implant failure rate when compared with non-smokers. Marginal bone loss has been a common feature among smokers^{37,38}. In some of the histological slides in this study, was possible to observe early marginal bone loss with presence of several bundles of connective tissue around implant surface. The oxidized implant surface topography evaluated in this study presented higher mean %BIC values in non-smokers ($p=0.02$, Table 2), as previously demonstrated by earlier studies.^{12,14,18} Although a recent study³⁹ has shown that the survival rate of implants with oxidized surface were not affected by smoking, the data of the present study suggest a slower bone healing process, at least under unloaded conditions.

Although these results focused on single aspect, i.e. histometric comparison between smoker and non-smoker, and therefore the supposed mechanisms of smoking side effects on the peri-implant bone healing might not be completely discovered, an enhanced risk for peri-implant bone loss and implant loss could be expected. Therefore, a regular and strict recall of smokers undergoing to implant treatment is pretty need for early detection of implant complications.^{3, 40} However, it must be pointed out that the oxidized surface evaluated in the aforementioned study³⁸ underwent a different surface topography preparation from that applied to the implant surface in the present study.

Within the limits of this study, it can be assumed that a cigarette smoking may influence bone healing around oxidized surfaces. However, this data should be considered with caution, and further prospective, controlled and randomized studies evaluating the clinical and radiographic long-term success of implant-supported restorations must be conducted.

Acknowledgements

The authors appreciate the assistance of Profs. Roberto Ferrari, Susana d'Avila and Sauro Grassi from Oral Implantogy Clinic, Guarulhos University, during the surgical stages. The authors are indebted to Conexão Implants, São Paulo, SP, Brazil, for providing the micro-implants.

Disclaimer

The authors declare that they have no financial interest in any of the materials related in this study

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Puleo DA, Nanci A. Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials*. 1999; 20:2311-2321.
2. Davies JE. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. *Biomaterials* 2007;28:5058-5067.
3. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Milind K, Wegner B, K uchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2007; 34:523-544.
4. Sennerby L, Roos J. Surgical determinants of clinical success of osseointegrated oral implants: a review of the literature. *Int J Prosthodont*. 1998; 11:408-420.
5. Correa MG, Gomes Campos ML, C esar-Neto JB, Casati MZ, Nociti FH, Sallum EA. Histometric evaluation of bone around titanium implants with different surface treatments in rats exposed to cigarette smoke inhalation. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20:588-593.
6. C esar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Nociti FH Jr. Bone density around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005; 20:713-719.
7. C esar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Sallum AW, Nociti FH Jr. Bone filling around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. *J Periodontol*. 2005; 76:1476-1481.
8. Dahl AW, Toksvig-Larsen S. Cigarette smoking delays bone healing. A prospective study of 200 patients operated on by the hemicallotaxis technique. *Acta Orthop Scand*. 2004; 75:347-351.
9. Yuhara S, Kasagi S, Inoue A, Otsuka E, Hirose S, Hagiwara H. Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *Eur J Pharmacol*. 1999; 383: 387-393.
10. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicon*. 2004; 43:619-632.
11. Sul YT. The significance of the surface properties of oxidized titanium to the bone response: special emphasis on potential biochemical bonding of titanium implants. *Biomaterials*. 2003; 24:3893-3907.
12. Ivanoff CJ, Widmark G, Johansson C, Wennerberg A. Histological evaluation of bone response to oxidized and turned titanium micro-implants in human jawbone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003; 18:341-348.

13. Huang YH, Xiropaidis AV, Sorensen RG, Albandar JM, Hall J, Wikesjö UME. Bone formation at titanium porous oxide (TiUnite®) oral implants in type IV bone. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16:105-111.
14. Jungner M, Lundqvist P, Lundgren S. Oxidized titanium implants (Nobel Biocare® TiUnite™) compared with turned titanium implants (Nobel Biocare® markIII™) with the respect to implant failure in a group of consecutive patients treated with early functional loading and two-stage protocol. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16:308-312.
15. Zhu X, Kim KH, Jeong Y. Anodic oxide films containing Ca and P of titanium biomaterial. *Biomaterials.* 2001; 22:2199-2206.
16. Shibli JA, Grassi S, de Figueiredo LC et al. Influence of implant surface topography on early osseointegration: a histological study in human jaws. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007; 80:377-385.
17. Shibli JA, Grassi S, de Figueiredo LC, Feres M, Iezzi G, Piattelli A. Human peri-implant bone response to turned and oxidized titanium implants inserted and retrieved after 2 months. *Implant Dent.* 2007; 16:252-259.
18. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Impl Res.* 2009; 20 (Suppl. 4): 172–184.
19. Shibli JA, Grassi S, Piattelli A et al. Histomorphometric Evaluation of Bioceramic Molecular Impregnated and Dual Acid-Etched Implant Surfaces in the Human Posterior Maxilla. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2009 (in press).
20. Shibli JÁ, Piattelli A, Iezzi G, Cardoso LA, Onuma T, Carvalho OS, Ferrari DS; Mangano C, Zenóbio EG. Effect of smoking on early bone healing around oxidized surfaces: a prospective, controlled study in human jaws. *J Periodontol.* 2010; 81(4):565-584.
21. Grassi S, Piattelli A, de Figueiredo LC, Feres M, de Melo L, Iezzi , Alba RC, Shibli JA. Histologic evaluation of early human bone response to different implant surfaces. *J Periodontol.* 2006; 77(10):1763-1743.
22. Grassi S, Pittelli A, Ferrari D, Figueiredo LC, Feres M, Shibli JA. Histologic evaluation of human bone integration on machined and sandblasted acid-etched titanium surfaces in type IV bone. *J Oral Implantol.* 2007; 33(1):8-12.
23. Piattelli A, Scarano A, Quaranta M. High-precision, cost-effective system for producing thin sections of oral tissues containing dental implants. *Biomaterials.* 1997; 18:577-579.
24. Misch CE. Divisions of available bone in implant dentistry. *Int J Oral Implantol.* 1990; 7:9-17.

25. Bayliss PE, Bellavance KL, Whitehead GG, et al. Chemical modulation of receptor signaling inhibits regenerative angiogenesis in adult zebrafish. *Nat Chem Biol.* 2006; 2:265-273.
26. Dai J, Rabie AB. VEGF: an essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification. *J Dent Res.* 2007; 86:937-950.
27. Peng H, Wright V, Usas A, et al. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. *J Clin Invest.* 2002; 110:751-759.
28. Eckardt H, Bundgaard KG, Christensen KS, Lind M, Hansen ES, Hvid I. Effects of locally applied vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-inhibitor to the rabbit tibia during distraction osteogenesis. *J Orthop Res.* 2003; 21: 335–340.
29. Cooke JP, Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Ann Med.* 2004; 36:33-40.
30. Rawlinson A, Grummitt JM, Walsh TF, Ian Douglas CW. Interleukin 1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers. *J Clin Periodontol.* 2003; 30:42-48.
31. Laroche M, Pouilles JM, Ribot C et al. Comparison of the bone mineral content of the lower limbs in men with ischaemic atherosclerotic disease. *Clin Rheumatol.* 1994; 13:611-614.
32. de Valk-de Roo GW, Netelenbos JC, Peters-Muller IR et al. Continuously combined hormone replacement therapy and bone turnover: the influence of dydrogesterone dose, smoking and initial degree of bone turnover. *Maturitas.* 1997; 28:153-162.
33. Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1143:123-150
34. Astrand P, Ahlqvist J, Gunne J, Nilson H. Implant treatment of patients with edentulous jaws: a 20-year follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2008; 10:207-217.
35. Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *J Clin Periodontol.* 2006; 33:283-289.
36. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:609-615.
37. De Bruyn H, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implants Res.* 1994; 5:260-264.
38. DeLuca S, Zarb G. The effect of smoking on osseointegrated dental implants.

- Part II: Peri-implant bone loss. *Int J Prosthodont.* 2006; 19:560-566.
39. Balshe AA, Eckert SE, Koka S, Assad DA, Weaver AL. The effects of smoking on the survival of smooth- and rough-surface dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008; 23:1117-1122.
40. Aglietta M, Iorio Siciliano V, Rasperini G, Cafiero C, Lang NP, Salvi GE. A 10-year retrospective analysis of marginal bone-level changes around implants in periodontally healthy and periodontally compromised tobacco smokers. *Clin Oral Impl Res.* 2011; 22(1)47–53.

Table 1: Clinical and demographical data

Variables	Smoker	Non-Smoker
Age (years)	50.6 \pm 8.5	52.0 \pm 5.2
Gender (M:F)	4:7	5:6
Partially Edentulous	5	6
Totally Edentulous	6	5
<i>Micro-implants placed in</i>		
Posterior Mandible	5	4
Posterior Maxilla	6*	7

*2 Implants placed in posterior maxilla fail and they were excluded from the analysis.

Table 2. Mean and standard deviation of bone-to-implant contact percentages (BIC%), bone density in the threaded area (BA%), and bone density (BD%) in a 200 μ m-wide zone lateral to the micro-implant for smokers and non-smokers in both maxilla and mandible. Mann-Whitney *U* test ($p < 0.05$).

Histometric variables	Smokers* (n=9 patients)		Non-Smokers (n=11 patients)		p-value	CI 95%
	Mean \pm SD	Range	Mean \pm SD	Range		
BIC%	25.97 \pm 9.02	11.79 – 40.77	40.01 \pm 12.98	14.89 – 63.34	0.02	19.51 to 50.05
BA%	28.17 \pm 10.32	16.67 – 49.5	46.34 \pm 19.12	8.89 – 80.78	0.04	20.78 to 62.76
BD%	18.76 \pm 8.97	12.45 – 37.1	25.11 \pm 18.34	3.56 – 61.22	0.21	12.34 to 36.26

* 2 failed implants were excluded from statistical analysis.

Table 3. Mean and standard deviation of bone-to-implant contact percentages (BIC%), bone density in the threaded area (BA%), and bone density (BD%) in a 200 μ m-wide zone lateral to the micro-implant for smokers and non-smokers in the maxilla. Mann-Whitney *U* test ($p < 0.05$).

Histometric variables	Smokers* (n= 6 patients)		Non-Smokers (n= 7 patients)		p-value	CI 95%
	Mean \pm SD	Range	Mean \pm SD	Range		
BIC%	19.02 \pm 4.38	11.79 – 23.34	32.97 \pm 8.98	14.89 – 39.88	0.03	13.57 to 41.28
BA%	20.30 \pm 2.98	16.67 – 23.99	35.22 \pm 16.39	8.89 – 58.88	0.01	16.60 to 50.38
BD%	14.01 \pm 5.70	10.0 – 23.9	17.90 \pm 8.38	3.56 – 29.89	0.20	6.90 to 25.65

* 2 failed implants were excluded from statistical analysis.

Table 4. Mean and standard deviation of bone-to-implant contact percentages (BIC%), bone density in the threaded area (BA%), and the bone density (BD%) in a 200 μ m-wide zone lateral to the micro-implant for smokers and non-smokers on the mandible. Mann-Whitney *U* test ($p < 0.05$).

Histometric Variables	Smokers		Non-smokers		p-value	CI 95%
	(n= 5 patients)		(n= 4 patients)			
	Mean \pm SD	Range	Mean \pm SD	Range		
BIC	32.93 \pm 6.57	25.45 – 40.77	56.40 \pm 8.38	47.09 – 63.34	0.02	24.76 to 77.22
BA	36.03 \pm 8.73	25.78 – 49.5	72.24 \pm 11.40	59.29 – 80.78	0.03	25.19 to 100.5
BD	23.51 \pm 9.58	17.06 – 37.1	41.85 \pm 16.9	29.90 - 61.22	0.14	-0.18 to 83.89

Figure 1

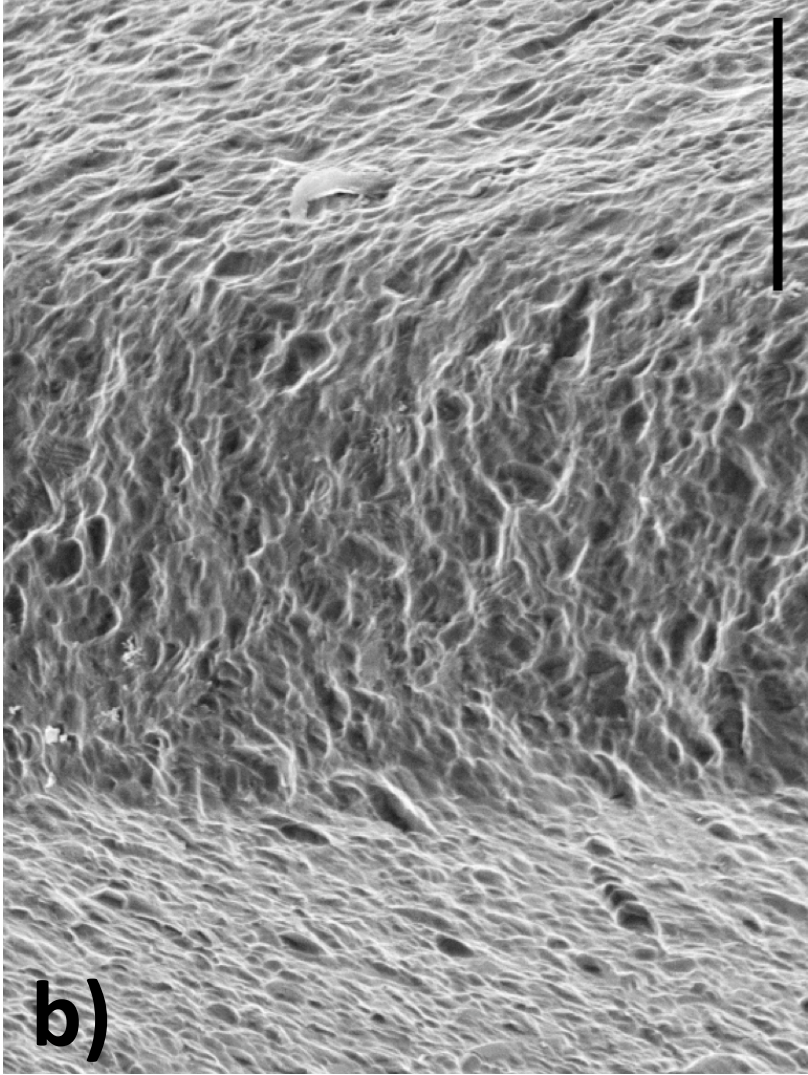
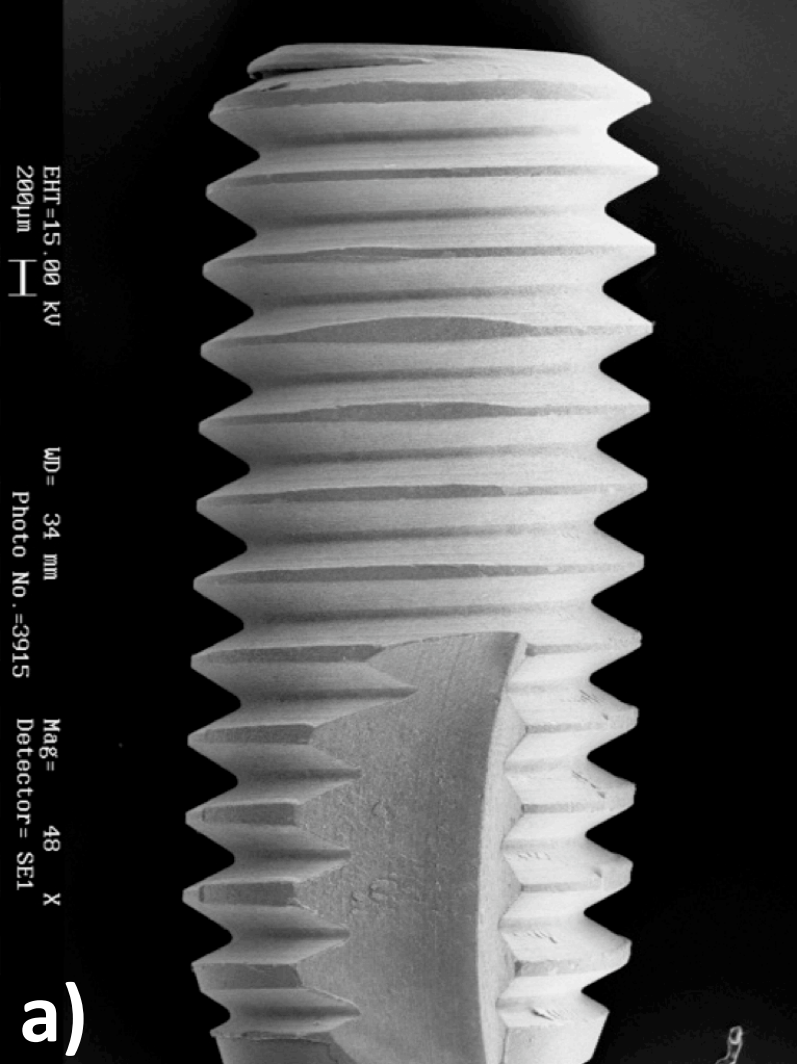


Figure 2

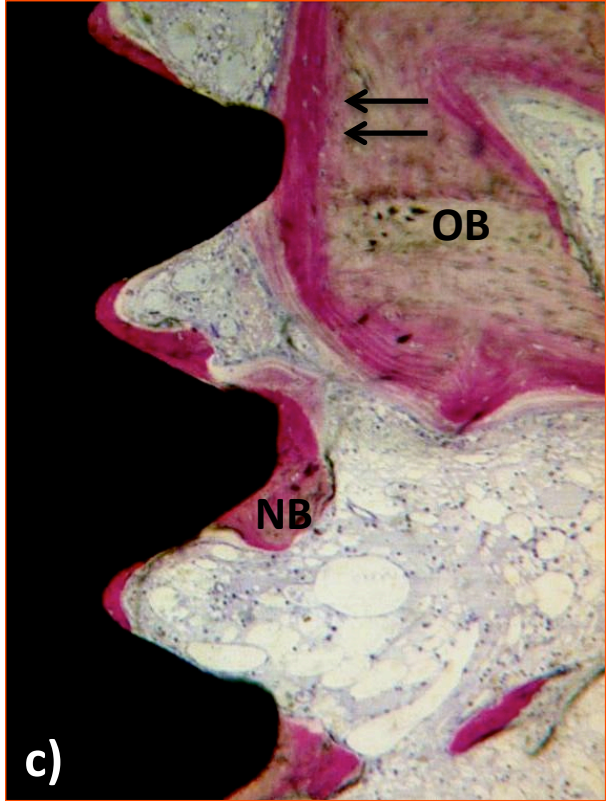
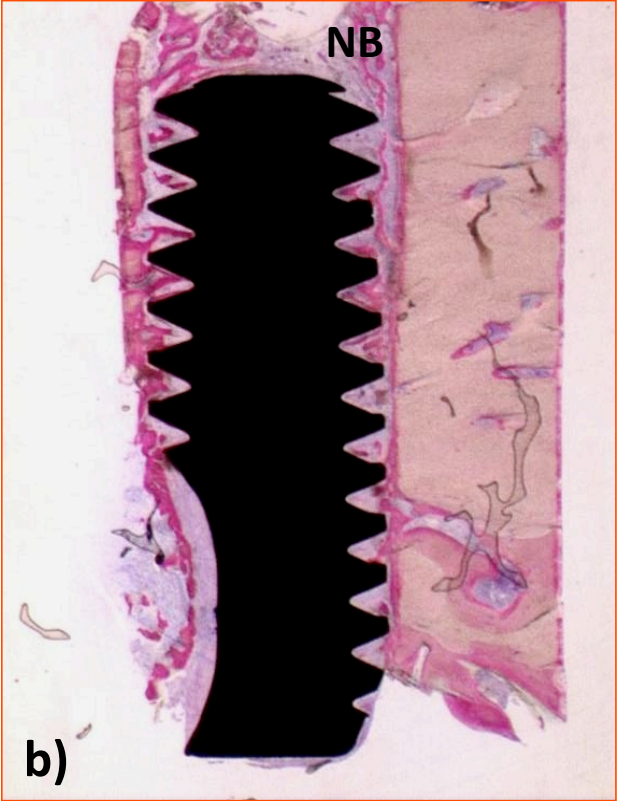
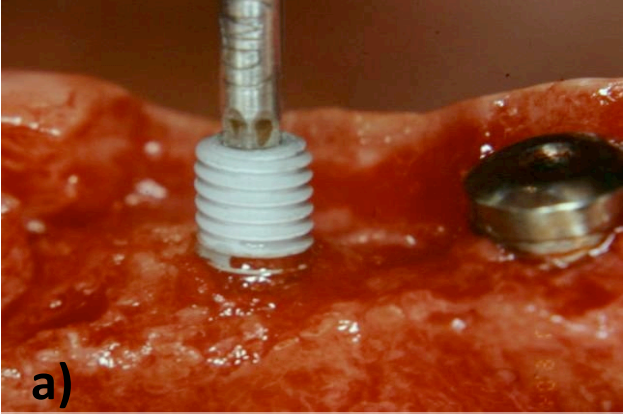
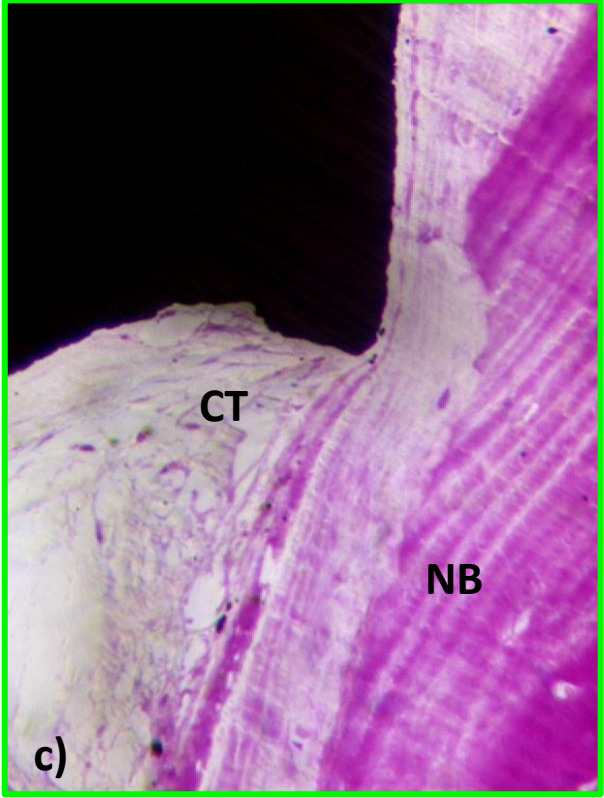
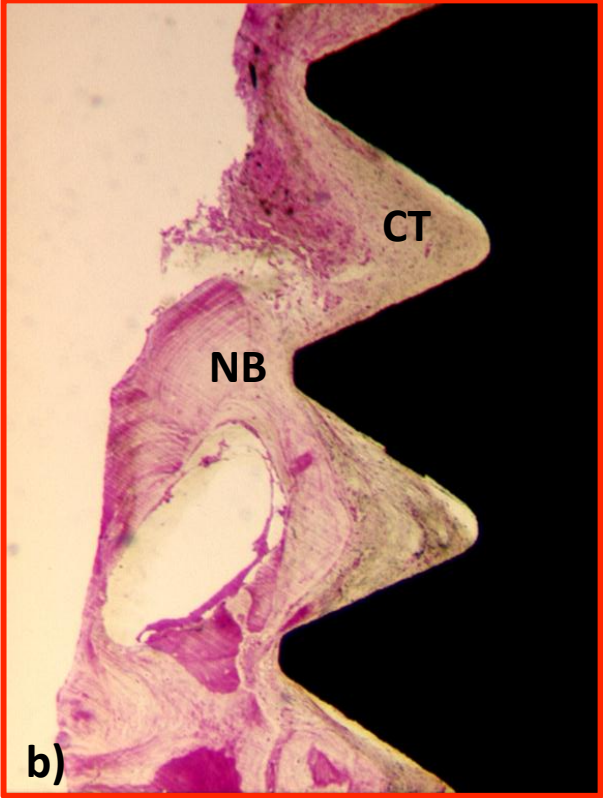
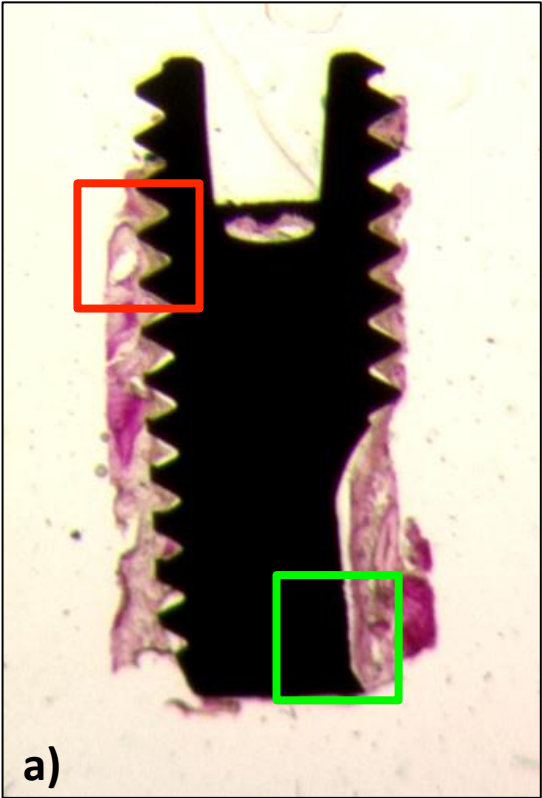


Figure 3



FIGURES

Figure 1: (A) Scanning electron microphotograph of the micro-implant showing the details of the sandblasted acid-etched surface.

Figure 2: (A) Clinical view of micro-implant placement adjacent to the natural teeth. Note the reduced dimensions of the experimental implant; **(B)** Histological section of the micro-implant retrieved after 2 months of healing from the mandible of a non-smoker depicting the newly-formed bone showing early maturing and remodeling stages. (Basic fuchsin and toluidine blue staining, original x100 magnification); **(B)** Higher power view of the section shown in (A). The reversal lines between newly formed bone (NB) and the older bone are visible. The newer bone tissue shows direct contact with the sandblasted acid-etched surface (Basic fuchsin and toluidine blue staining, original x100 magnification).

Figure 3: (A) Histological ground section of the micro-implant retrieved after healing from a posterior maxilla of a smoker depicting the newly formed bone showing early maturing and remodeling stages. (Basic fuchsin and toluidine blue staining, original x12 magnification); **(B)** Higher power view of the later part of the section shown in (A). The newly formed bone (NB) tissue shows direct contact with the sandblasted acid-etched surface, although some areas show a lack of connecting bridges between new bone and implant surface by connective tissue (CT) (Basic fuchsin and toluidine blue staining, original x100 magnification); **(C)** Gap and connective tissue (CT) are presented between the newly formed bone and implant surface. CT was loose with scattered inflammatory cells (Basic fuchsin and toluidine blue staining, original x200 magnification).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento dos conhecimentos sobre o impacto dos componentes do cigarro sobre o processo de reparo das feridas e sobre a aposição óssea peri-implantar colocam estes pacientes em um grupo de risco, apresentando uma maior taxa de insucessos. Apesar das diferenças sofridas na composição das substâncias presentes no cigarro no decorrer dos anos, não existem ainda níveis seguros para este consumo. Em todo o mundo, campanhas tem sido feitas com o objetivo de que a população, em especial, os mais Jovens não desenvolvam o hábito e novas alternativas terapêuticas, em especial medicamentosas tem sido utilizadas para os pacientes que já possuem o hábito. Embora dados mais recentes (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011) apresentem uma redução no numero de fumantes em todo o mundo, a realidade na clínica diária ainda não sofreu transformações.

5 CONCLUSÃO

O tabagismo apesar de não ser uma contra indicação absoluta para a colocação dos implantes osseointegrados, apresenta um risco real para o sucesso destes. Os pacientes devem ser advertidos previamente desta possibilidade e o uso de implantes com superfícies tratadas deve ser uma rotina nestes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alissa R, Oliver RJ. Influence of prognostic risk indicators on osseointegrated dental implant failure: A matched case-control analysis. *J Oral Implant.* 2012; 1:51-61.
2. Correa MG, Campos MLG, Cesar-neto JB, Casati MZ, Nociti FH, Sallum EA. Histometric evaluation of bone around titanium implants with different surface treatments in rats exposed to cigarette smoke inhalation. *Clin Oral Impl Res.* 2009; 20:588-593.
3. Sverzut AT, Stabile GAV, Moraes M, Mazzone R, Moreira RWF. The influence of tobacco on early dental implant failure. *J Oral Maxillofac Surgery.* 2008; 66(5): 1004-1009.
4. Rodriguez-Argueta OF, Figueiredo R, Valmaseda Castellon E, Gay-Scoda C. Postoperative complications in smoking patients treated with implants: A retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(8):2152-2157.
5. Balshe AA, Eckert SE, Koka S, Assad DA, Weaver AL. The effects of smoking on the survival of smooth and rough-surface dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008; 23:1117-1122.
6. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2010. [Acesso em 2012 out. 20]. Disponível em: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/tobaccosmoke/executivesummary.pdf>.
7. Silvestein P. Smoking and wound healing. *Am J Med.* 1992;15:225-245.
8. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British Doctors. *BMJ.* 1994; 309(6959): 901-911.
9. Center for Disease Control and Prevention. [homepage na internet]. USA: CDC; 2011. [Acesso em 2012 out. 20]. Chronic Disease Prevention and Health Promotion; [aproximadamente 6 telas]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/osh.htm>.
10. Center for Disease Control and Prevention. [homepage na internet]. USA: CDC; 2011. [Acesso em 2012 out. 20]. Smoking & Tobacco Use; [aproximadamente 3 telas]. Disponível em: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/fast_facts/.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. [homepage na internet]. Brasil: IBGE; 2009. [Acesso em 2012 out.20]. 17,2% dos brasileiros fumam;

- 52,1% deles pensam em parar; [aproximadamente 5 telas]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1505&id_pagina=1.
12. Davies JE. Understanding Peri-implant Endosseous Healin. *J Dent Educ.* 2003; 67(8): 932-949.
 13. Bain CA, Moy PK. The association between the failures of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993; 8:609-615.
 14. Jones JK, Triplett RG. The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50: 237-239.
 15. Wallace RH. The relationship between cigarette smoking and dental implant failure. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2000; 8(3):103-106.
 16. Heitz-Mayfield LJ, Huynh-Ba G. History of Treated Periodontitis and Smoking as Risks for Implant Therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009; 24:39-68.
 17. Minsk L, Polson M, Weisgold A, Rose LF, Sanovi F, Baumgarten H, Listgarten MA. Outcome failures of endosseous implant from a clinical training Center. *Compend Contin Educ Dent.* 1996; 67(11):1176-1184.
 18. Bain CA, Weng D, Meltzer D, Kohles SS, Stach RM. A meta-analysis evaluating the risk of implant failure in patients who smoke. *Compend Contin Educ dent.* 2002; 23(8):695-699.
 19. Kumar A, Jaffin RA, Berman C. The effect of smoking on achieving osseointegration of surface-modified implants: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002; 17(6):816-819.
 20. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of smoking on 3-year Clinical success of osseointegrated dental implants. *Ann Periodontol.* 2000; 5(1):79-89.
 21. Lira L, Schwartz-Arad D. The Effect of Cigarette Smoking on Dental Implants and Related Surgery Implant Dentistry. 2005; 14:357-363.
 22. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Kuchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 523–544.
 23. Javed F, Al-Rasheed A, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Effect of Cigarette smoking on the clinical outcomes of periodontal surgical procedures. *Am J Med Sci.* 2012; 76(3):78-84.
 24. Snider TN, Cottrell D, Batal H. Summary of current consensus on the effect of smoking on implant therapy. *J Mass Dent Soc.* 2011; 59:20-22.

25. Aglietta M, Lorio Siciliano V, Rasperini G, Cafiero C, Lang NP, Salvi GE. A 10-year retrospective analysis of marginal bone-level changes around implants in periodontally healthy and periodontally compromised tobacco smokers. *Clin Oral Impl Res.* 2011; 22(1):47–53.
26. De Bruyn H, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implants Res.* 1994; 5:260-264.
27. Keller EE, Tolman DE, Eckert SE. Maxillary antral-nasal inlay autogenous graft reconstruction of compromised maxilla: A 12-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999; 14:707-721.
28. Jones JD, Lupori J, Von-Sickels JE, Gardner W. A 5-year comparison of hidroxiapatite coated titanium plasma-Sprayed and titanium plasma-sprayed cilinder dental implants. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 87:649-652.
29. Wallace RH. The relationship between cigarette smoking and dental implant failure. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2000; 8:103-106.
30. Geurs NC, Wang IC, Schulman LB, Jeffcoat MK. Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the Academy Osseointegration Consensus Conference. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2001; 21:517-523.
31. Vehemente VA, Chuang SK, Haheer S, Muftu A, Dodson TB. Risk factor affecting dental implant survival. *J Oral Implantol.* 2002; 28(2):74-81.
32. Schwartz-Arad D, Samet N, Mamlinder A. Smoking and complications of endosseous implants. *J Periodontol.* 2002; 73(2):153-157.
33. DeLuca E, Habsha E, Prosth D, Zrab GA. The effects of smoking on osseointegrated dental implants. Part I: Implant Survival. *Int J Prosthodont.* 2006; 19(5):491-498.
34. Sanchez-Perez A, Moya-Villaescusa MJ, Caffesse RG. Tobacco as a risk factor for survival of dental implants. *J Periodontol.* 2007; 7:351-359.
35. Koldslund DC, Scheie AA, Aass AM. Prevalence of Implant Loss and the Influence of Associated Factors. *J Periodontol.* 2009; 80(7):1069-1075.
36. Cavalcanti R, Oreglia F, Manfredonia MF, Gianserra R, Sposito M. The influence of smoking on the survival of dental implants: a 5-year pragmatic multicentric retrospective cohort study of 1727 patients. *Eur J Oral Implantol.* 2011; 4(1): 39-45.
37. Rodriguez-Argueta OF, Figueiredo R, Valmaseda Castellon E, Gay-Scoda C. Postoperative complications in smoking patients treated with implants: AA retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(8):2152- 2157.

38. Vervaeke S, Collaert B, Vandeweghe S, Cosyn J, Deschepper E, De Bruyn H. The effect of smoking on survival and bone loss of implants with a fluoride-modified surface: a 2-year retrospective analysis of 1106 implants placed in daily practice. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23:758-766.
39. Lin THS, Chen L, Cha J, Jeffcoat M, Kao DWK, Nevins M, Fiorellini JP. The Effect of Cigarette Smoking and Native Bone Height on Dental Implants Placed Immediately in Sinuses Grafted by Hydraulic Condensation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2012; 32(3):255-261.
40. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: The pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy. *Ann Surg.* 2012; 255(6):1069-1079.
41. Noble RC, Penny BB. Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking Young men. *Infect Immun.* 1975; 12(3):550-555.
42. Eichel B, Shahrik HA. Tobacco smoke toxicity: loss of human oral leukocyte function and fluid-cell metabolism. 1969; 166(3911):1424-1428.
43. Zevin S, Gourlay S, Benowitz N. Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatol.* 1998; 16(5):557-564.
44. Saldanha JB, Pimentel SZ, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, Júnior FHN. Histologic evaluation of the effect of nicotine administration on bone regeneration. A study in dogs. *Braz Oral Res.* 2004; 18(4):345-9.
45. Silvestein P. Smoking and wound healing. *Am J Med.* 1992;15:225-245
46. Guo s, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res.* 2010; 89(3): 219-229.
47. Yuhara S, Kasagi S, Inoue A, Otsuka, Hirose S, Hagiwara H. Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *Eur J Pharmacol.* 1999; 383:387-393.
48. Ma L, Zwahlen RA, Zheng LW, Sham MH. Influence of nicotine on the biological activity of rabbit osteoclasts. *Clin Oral Implants Res.* 2011; 22(3):338-342.
49. Nakayama Y, Mezawa M, Araki S, Sasaki Y, Wang S, Han J, Li x, Tkai H, Ogata Y. Nicotine suppresses bone sialoprotein gene expression. *J Periodontol.* 2009; 44:657-663.
50. Zhang W, Song F, Windsor LJ. Cigarette smoke condensate affects the collagen-degrading ability of human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2009; 44:704-713.

51. Queiroz DA, Cortelli JR, Holzhausen M, Rodrihues E, Aquino DR, Saad WA. Smoking increases salivary arginase activity in patients with dental implants. *Clin Oral Invest.* 2009; 13:263-267.
52. Klokkevold PR, Han TJ. How Do smoking, diabetes and periodontites affects outcomes of implants treatment?. *Int J Oral Max Impl.* 2007; 22:173-205.
53. Bain CA. Smoking and implant failure: Benefits of a smoking cessation protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996; 11:756-759.
54. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2003; 238:1-5.
55. Thordis T, Nete V, Merete MA. Interventions for preoperative smoking cessation. *The cochrane library.* 2010; 9:1-33.
56. Center for Disease Control and Prevention. [homepage na internet]. USA: CDC; 2011. [Acesso em 2012 out. 20]. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*; [aproximadamente 8 telas]. Disponível em: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6035a5.htm.