



Fernanda Felix Cordeiro Dias



## **TABAGISMO COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA PERIODONTAL**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

Piracicaba

2015

Fernanda Felix Cordeiro Dias

## **TABAGISMO COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA PERIODONTAL**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum.

Piracicaba

2015

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
Marilene Girello - CRB 8/6159

D543t	<p>Dias, Fernanda Felix Cordeiro, 1984- Tabagismo como fator de risco para doença periodontal / Fernanda Felix Cordeiro Dias. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2015.</p> <p>Orientador: Antônio Wilson Sallum. Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Tabagismo. 2. Microbiologia. 3. Imunologia. 4. Doença periodontal. I. Sallum, Antônio Wilson, 1943-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p>
-------	--

Dados fornecidos pelo autor do trabalho

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba/ UNICAMP.

## **AGRADECIMENTOS**

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP/UNICAMP), na pessoa do diretor Prof. Dr. Guilherme Elias Pessanha Henriques, onde tive a oportunidade de formar-me especialista e dar um importante passo na minha vida profissional. Agradeço ainda a todos os funcionários desta instituição, pelo zelo no atendimento e dedicação no trabalho realizado que permite aos alunos desta Faculdade, segurança e confiança para executarem suas atividades.

Ao meu querido Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum por sua importante e inestimável participação na minha formação profissional por meio da orientação desta monografia, e ainda mais, por todo aprendizado clínico e teórico que me foi transmitido nesses dois anos de formação. A você, minha admiração e gratidão.

A todos os meus Professores do Curso de Especialização em Periodontia, a saber: Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum, Prof. Dr. Francisco H. Nociti Jr., Prof. Dr. Márcio Zafalon Casati, Profa. Dra. Karina Gonzales Silvério Ruiz, Dr. Edwil Cantadori Jr, Dr. Vinicius de Moraes, e em especial, ao Professor Coordenador Prof. Dr. Enilson Antonio Sallum. A todos vocês meu profundo agradecimento por todo conhecimento científico que de forma brilhante, clara e objetiva foi-nos transmitido, e ainda, pela dedicação e empenho em tornar esse curso, um curso de excelência desta faculdade. Agradeço também, a todos alunos de pós-graduação da área de periodontia, pela colaboração e atenção dispensada aos alunos de especialização, em especial, nas atividades clínicas. A todos vocês, meu muito obrigada.

Minha gratidão a todos os meus colegas de turma: Marília Cabral, Stephanie Dias, Ana Lívia Fileto, Mabelle Monteiro, Marcela Di Moura, Juliana dos Santos, Manuela Rocha, Cyro Guardiola, Jéssica Pignatti, João Paulo Menck e Ricardo Miyahira. Agradeço o companheirismo, a troca de conhecimentos, as risadas e partilha de vida. Com vocês, tudo tornou-se ainda mais especial. Obrigada pela amizade que com certeza permanecerá, apesar do tempo e da distância.

Aos meus amigos, que com a graça de Deus são muitos, mas ao mesmo tempo únicos e indispensáveis na minha vida: obrigada por estarem sempre ao meu lado. Aos meus familiares (minha amada avó Ita, tios, tias, primos e primas, sogro, sogra e cunhadas) que sempre me incentivaram e deram a mim forças para prosseguir. Aos meus pais, Fátima e Manuel, e ao meu irmão, Christion, vocês são o alicerce, onde tudo

começou e onde encontro referências para continuar. Muito obrigada pelo amor que mantemos uns pelos outros.

Ao meu esposo, Fábio, dedico este trabalho e este curso de forma especial. Sem seu incentivo, seu apoio e seu amor incondicional, eu não teria alcançado mais essa conquista. Obrigada por me conduzir a cada dia, por meio de seus gestos e palavras, para mais perto de Deus e de sua Divina Vontade. E muito, mas muito obrigada por me conceder à imensa graça de ser mãe de um filho teu.

Agradeço ao meu bebê, João Pedro, que mesmo ainda invisível aos meus olhos e sem poder ver o seu pequenino rosto, já me ensinou verdadeiramente o que é amar sem reservas. Ter você dentro de mim, ao final desta etapa, torna a minha alegria completa. Ser tua mãe já faz de mim uma mulher imensamente feliz e realizada!

À Deus, meu criador e o sentido de tudo que sou, tenho e possuo, minha infinita gratidão. De nada vale cada conquista, se não for para te ofertar: És o sentido de TUDO! E à Maria, minha mãe e mãe do meu Salvador, Jesus Cristo, obrigada por cuidar e interceder sempre por mim.

**“Mesmo se eu conhecesse todos os  
mistérios e toda ciência, sem  
amor, eu nada seria”.**

**II Cor 13, 2**

## SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
1 INTRODUÇÃO	9
2 DESENVOLVIMENTO	10
3 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

## RESUMO

A instalação e a progressão da doença periodontal envolve um conjunto de eventos imunopatológicos e inflamatórios com a participação dos fatores modificadores locais, sistêmicos, ambientais e genéticos. O consumo de cigarros está atualmente estabelecido como um fator de risco da doença periodontal e como um potente modificador na progressão e severidade desta. Além disso, vários trabalhos têm demonstrado que o tabagismo apresenta um impacto negativo sobre a resposta à terapia periodontal cirúrgica e não-cirúrgica. A existência de uma séria de toxinas no tabaco faz com que o mecanismo preciso pelo qual o fumo interfere nos tecidos periodontais não seja completamente compreendido. Isto mostra o quanto ainda precisa-se conhecer sobre os verdadeiros efeitos deste consumo e quanto se necessita analisar sua influência negativa em procedimentos periodontais. Sendo assim, o objetivo desta monografia é apresentar uma revisão de literatura apontando o consumo do tabaco com um verdadeiro fator de risco para a doença periodontal, interferindo na microbiota, na resposta imuno-inflamatória e no processo de reparo do hospedeiro. Com base nesses conhecimentos, é possível ao cirurgião-dentista conscientizar os pacientes dos malefícios que o fumo pode ocasionar, e incentivá-lo ao abandono desse hábito, como forma de alcançar melhores condições de saúde sistêmica e bucal.



## **ABSTRACT**

The installation and the progression of periodontal disease involves a set of immunopathology and inflammatory events with the participation of local modifying factors, systemic, environmental and genetic. Cigarette smoking is now established as a periodontal disease risk factor and as a potent modifier in progression and severity of this. Moreover, several studies have shown that smoking has a negative impact on the response to surgical and non-surgical periodontal therapy. The existence of a series of toxins in tobacco makes precise mechanism by which smoking interferes in periodontal tissues is not fully understood. This shows how much still needs to be known about the true effects of this consumption and how much you need to analyze their negative influence on periodontal procedures. Thus, the purpose of this monograph is to present a literature review pointing tobacco use with a true risk factor for periodontal disease, affecting the microbiota in immune-inflammatory response and host of the repair process. Based on this knowledge, it is possible for the dentist educate patients of the harm that smoking can cause, and encourage you to abandon this habit as a way to achieve better conditions of systemic and oral health.

## 1 INTRODUÇÃO

Está bem estabelecido que a gengivite e a periodontite são infecções bacterianas crônicas causadas por biofilmes dentais. A periodontite tem como fato etiológico principal comunidades microbianas subgengivais, com potencial de virulência que podem levar a destruição dos tecidos periodontais, assim como, desencadear respostas imunopatológicas agressivas aos tecidos moles e duros do periodonto, e eventualmente, a perda de dentes (Genco, 2014)

A progressão e a severidade da doença periodontal é muitas vezes acelerada por fatores de riscos sistêmicos ou ambientais. O tabagismo, por sua vez, é considerado atualmente, por meio de evidências de estudos transversais e longitudinais, como o mais importante ambiental fator de risco no desenvolvimento e progressão de diversas formas de doença periodontal. (Gonçalves e Nociti 2011).

A identificação de fatores de risco para a periodontite e o seu papel na indução e progressão da doença é de relevante importância para se estabelecer um protocolo clínico de atendimento, assim como, a compreensão das limitações do tratamento em indivíduos que possuem tais fatores.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 6 milhões de pessoas morrem a cada ano, tornando-se uma das principais causas de morte evitáveis. Fumar afeta múltiplos órgãos e aumenta significativamente o risco de doenças cardíacas, câncer, doenças crônicas pulmonares obstrutivas, doenças auto-imunes, doenças neurodegenerativas e infecções microbianas, incluindo periodontite. No entanto, os mecanismos que envolvem a influência do fumo na ocorrência de doenças sistêmicas ainda estão sob investigação. (Gonçalves e Nociti 2011), como veremos ao longo deste revisão de literatura.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 Tabagismo como fator de risco**

A associação entre o tabagismo e as doenças periodontais foi baseada nos efeitos potenciais que diversas substâncias do tabaco podem exercer sobre a estrutura e funções celulares. O tabagismo pode afetar a vascularização, as respostas imunológicas humoral e celular, os processos de sinalização celular e a homeostase dos tecidos (Palmer et al, 2005). Sendo, por isso, considerado um dos maiores fatores de risco para a periodontite. Além disso, ele é considerado um importante fator de risco para outras doenças sistêmicas cardiovasculares, câncer e doenças crônicas.

Para melhor compreensão dos termos utilizados na literatura, faz-se necessária a conceituação, a seguir:

Fator de risco é um fator ambiental, comportamental ou biológico que, quando presente, aumenta a probabilidade de ocorrência da doença e, se ausente ou removido, reduz essa probabilidade (Rösing & Oppermann, 2001; Nunn ME, 2003).

Indicador de risco é um termo usado para descrever um potencial fator de risco que pode por ser associado a doença, identificado em casos-controle ou estudos transversais (Nunn ME, 2003)

Preditor ou marcador de risco são características que podem ser utilizadas para prever a ocorrência ou curso da doença (Nunn ME, 2003).

A importância do tabagismo como fator de risco para doença periodontal é suportado por: consistência com resultados de muitos estudos, a força da associação, a dose-resposta dessa associação e a plausibilidade biológica (Gengo RJ & Borgnakke WS, 2013). Nesses quesitos, encontramos uma forte associação do fumo com a instalação e progressão da doença periodontal.

Uma meta-análise de Papapanou P. 1996, de seis estudos e 2.361 indivíduos mostrou alta probabilidade de relação entre tabagismo e doença periodontal.

Grossi S.G. et al 1994, mostrou que o aumento de perda de inserção estava numa relação direta com o número de maços de cigarros consumidos. Esses autores também descobriram que a quantidade de perda de crista óssea alveolar em altura foi positivamente correlacionada com o tempo de exposição ao cigarro.

Investigações comparando fumantes que têm variáveis níveis de exposição ao cigarro têm excelentes valores para o teste de dose-reposta. Martinez-Canut et al (1995) avaliaram 889 pacientes com periodontite e encontraram que fumantes de um, 2 a 10 e de 11 a 20 cigarros por dia, estavam associados com um aumento na prevalência da perda de inserção de 0,5%, 5% e 10%, respectivamente. Demonstrando que indivíduos que consumiam mais de 20 cigarros por dia apresentavam perda de inserção significativamente maior.

Dados do NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey - (Tomar & Samira, 2000) foi calculado que 41,9% dos casos de periodontite em adultos americanos era relacionada ao consumo corriqueiro/usual/esporádico de cigarro enquanto 10,9% à ex-fumantes. O risco relativo para fumantes era de 3.97 e para fumantes esporádicos era de 1.68. Entre os fumantes o risco aumentava com o aumento do número de cigarros consumidos por dia, 2.9 para aqueles que fumavam  $\leq 9$  cigarros/dia e 5.88 para os que consumiam  $\geq 31$  cigarros/dia. Uma vez cessado o hábito, o risco caía para 3.22 nos primeiros 2 anos e 1.15 depois de 11 anos.

Bergström et al, 2000, avaliaram 257 indivíduos em relação ao número de cigarros/dia, duração do hábito e exposição cumulativa (número de cigarros/anos) e observaram uma maior severidade da doença em pacientes que fumavam mais de 10 cigarros por dia.

Esses e outros estudos suportam que severidade e o risco à doença periodontal aumentam à medida que aumenta os níveis de exposição, possibilitando estabelecer uma relação causal entre ambos. O aumento da exposição ao cigarro, do maior consumo diário e da longa duração do hábito de fumar, aumentam concomitantemente a severidade da doença. Isso tem uma importante implicação clínica: se os pacientes fumantes podem modificar o seu comportamento no sentido de menores níveis de exposição, os tecidos periodontais serão beneficiados .

Bergström 2004, relata que está bem documentado na literatura que a perda óssea e a perda de inserção é significativamente mais pronunciada em fumantes que não fumantes. O fumo está associado com excessiva destruição dos tecidos de suporte periodontal, resultando em perda óssea, formação de bolsa, e perda prematura do dente. Além disso, fumantes sofrem de maior taxa de perda de dentes que não fumantes.

Haffajee & Socransky, 2001 avaliaram 272 indivíduos e relataram encontrar entre fumantes mais perda de inserção, mais retração gengival, menor incidência de gengivite e sangramento à sondagem.

Grossi et al 1995, documentaram maior perda de osso alveolar em pacientes fumantes. Além disso, um outro estudo de Bergström et al, 2000 mostrou um acompanhamento de 10 anos de uma amostra contendo 16 fumantes, 28 ex-fumantes e 40 não fumantes, e constatarem uma prevalência inicial de doença periodontal de 18,7% para fumantes, 11,1% para ex-fumantes e 8,7 para não fumantes. Após 10 anos, esses números foram para 41,6, 7,8 e 6,6%, respectivamente, demonstrando que após os anos de acompanhamento, o fumo foi um fator significativo para o desenvolvimento de sítios doentes.

Tomar & Asma (2000) avaliaram 12.329 indivíduos, sendo feitos registros de gengivite, profundidade de sondagem e localização da margem gengival em relação à linha cemento-esmalte. Nesse estudo os fumantes apresentaram quatro vezes mais chance de sofrer de periodontite do que os indivíduos que nunca haviam fumado. Após ajustados as variáveis de idade, gênero, raça/etnia, educação e renda, foi concluído que 41,9% dos casos de periodontite podem ser atribuídos ao hábito de fumar.

Em um estudo de Calsina et al (2002) selecionou 240 pacientes de acordo com critérios previamente definidos e foram divididos em dois grupos de acordo com o seu estado periodontal. Os pacientes com periodontite estabelecida constituíram o grupo caso. Os demais pacientes constituíram o grupo controle. Tabagismo, profundidade de sondagem, recessão gengival, nível clínico de inserção, mobilidade dentária, índice de sangramento periodontal e índice de placa foram determinadas para cada participante. A análise mostrou que os fumantes tinham 2,7 vezes e ex-fumantes 2,3 vezes maior probabilidade de ter doença periodontal do que não-fumantes, independentemente da idade, sexo e índice de placa. Entre os casos, a profundidade, a recessão gengival e nível de inserção clínica de sondagem foram maiores nos fumantes do que em ex-fumantes ou

não-fumantes, enquanto o índice de placa não apresentaram diferenças. Sangramento à sondagem foi menos evidente nos fumantes do que em não fumantes. Havia uma relação dose-efeito entre o consumo de cigarros e que a probabilidade de ter a doença periodontal avançada. A associação entre tabagismo e doença periodontal foi mais evidente após 10 anos de tabagismo, independente da idade, sexo e índice de placa. Por fim, observou-se que o tabaco afetava tecidos periodontais mais severamente em homens do que em mulheres.

Bergstrom J. et al 2014, investigaram a relação entre a taxa de tabagismo e a relação da prevalência periodontal na Suécia com acompanhamento longitudinal de 40 anos. As taxas de tabagismo foram adquiridas entre os anos 1970 a 2010 e as estimativas de prevalência de doença periodontal foram calculadas na faixa etária de 40 a 70 anos. Foi constatado que a taxa de tabagismo caiu de 44% no ano de 1970 para 15% no ano de 2010. Já a prevalência de doença periodontal caiu de 26% para 12%. Concluindo que a prevalência da doença periodontal está intimamente relacionada com as mudanças nas taxas do tabagismo, ou seja, a diminuição na taxa do tabagismo faz diminuir a prevalência da doença, estabelecendo, assim, uma relação direta.

## **2.2 Tabagismo e sua influência na doença periodontal**

Vários estudos têm mostrado a influência do tabagismo na doença periodontal, sob vários aspectos, entre eles, a possível prevelência de periodontopatógenos, o impacto negativo sobre as respostas imune-inflamatória dos hospedeiro e ao processo de cicatrização após terapia periodontal.

Nesse contexto, o tabagismo parece iniciar um ciclo de enfraquecimento da resposta imune, favorecendo o estabelecimento de uma microbiota subgengival anaeróbia, aumentando a citotoxicidade e a gravidade da doença periodontal e prejudicando o reparo tecidual o que leva a um aumentado risco à doença periodontal (Nunn, 2003).

### **Alterações na Microbiota**

Conforme Bizzaro et al, 2013, estudos utilizando o sequenciamento de DNA revelam que o microbioma subgengival associado a doença periodontal contém complexos de patógenos previamente conhecidos, assim como muitos outros patógenos periodontais que anteriormente não foram detectados, já que eles não são capazes de serem cultivados ou não foram anteriormente reconhecidos. Pode-se afirmar, que há

muito a ser esclarecido sobre o papel destes complexos microbianos na periodontite. Torna-se evidente, no entanto, que os biofilmes subgengivais são a principal causa da doença periodontal. Por outro lado, existem muitos estudos que discutem a relação entre o tabagismo e a prevalência de microrganismos associados à doença.

Alguns estudos sugerem que alguns microrganismos, tais como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, e *Treponema denticola* podem ser mais prevalentes em indivíduos fumantes (Haffajee & Socransky 2001, Shiloah J et al 2000, Van Winkelhoff et al 2001, Haffajee & Socransky 2009).

Um possível mecanismo para essa relação é a alteração da qualidade da microbiota da placa bacteriana em fumantes. A baixa tensão de O<sub>2</sub> na bolsa periodontal de indivíduos fumantes cria um ambiente favorável para o desenvolvimento de espécies anaeróbias (Hanioka et al, 2000). Esses autores compararam a saturação de oxigênio da hemoglobina gengival de fumantes e não-fumantes e avaliaram o efeito crônico do fumo no aporte de oxigênio para a gengiva. 110 sítios foram examinados em fumantes com periodontite de leve a moderada e 100 sítios em não-fumantes. Foi encontrada uma saturação significativamente menor de oxigênio na gengiva saudável de fumantes, indicando uma menor oxigenação gengival. No entanto, em sítios com inflamação gengival moderada, o grau de saturação de oxigênio gengival foi maior em fumantes. Concluíram que pacientes fumantes apresentam menor oxigenação gengival em sítios saudáveis e reduzida habilidade de adaptação funcional da gengiva inflamada.

Kenney et al, em 1975, demonstraram que os fumantes têm uma proporção maior de bactérias anaeróbicas provavelmente devido ao efeito da nicotina na queda do potencial de oxi-redução, o que favorece o estabelecimento de um ambiente anaeróbio.

Alguns estudos (Grossi et al 1996, Bergström et al, 1995), contudo, concluíram que fumantes e não fumantes abrigam semelhante microflora. Nenhum estudo mostrou que pacientes fumantes abrigam um ou vários microorganismos que não está presente nos pacientes não-fumantes, ou vice-versa, que certos microrganismos não estão presentes em fumantes (Bergstrom 2004). Portanto, não foram encontrados, microrganismos presentes apenas nos grupos de fumantes ou apenas nos grupos de não fumantes. Além disso, diferença encontrada entre os grupos quanto a quantidade não foi significativa.

Conforme relata Bergström J. 2012, a colonização microbiana supragengival e o acúmulo de placa parecem não ser influenciadas pelo fumo. É comum observar, contudo, elevados níveis de placa em fumantes quando comparados a não fumantes. Tal fato é previsível, nesses casos, uma vez que o fumo e níveis precários de higiene são predominantes em camadas socioeconômicas menos favorecidas da população. O tabagismo apesar de não está associado com a formação de placa dental, está associado com maior calcificação dos depósitos microbianos supra e subgengivais nas superfícies nas superfícies dentárias. A razão para essa maior calcificação não é conhecida.

Nociti et al 2012 avaliaram as alterações microbiológicas subgengivais em fumantes versus não fumantes com periodontite crônica após terapia periodontal supragengival. Os níveis avaliados foram sangramento a sondagem, profundidade de sondagem, índice de placa, posição relativa da margem gengival e nível de inserção clínica relativa. O biofilme subgengival foi coletado antes e após 21 da terapia. Clinicamente, foi observado redução de índice de placa, profundidade e ganho no nível de inserção em ambos os grupos. No entanto, microbiologicamente, a análise dos dados demonstrou que fumantes foram ligeiramente afetados na biodiversidade do biofilme subgengival, enquanto que não fumantes reduziu significativamente essa biodiversidade com a terapia supragengival realizada.

Na literatura atual, portanto, não há suporte suficiente para afirmar que os componentes do cigarro alteram a microbiota com patógenos periodontais específicos. O mais provável é que o fumo altere os mecanismos de defesa do hospedeiro.

### **Alterações na resposta do Hospedeiro**

O Fumo pode agir em vários níveis, sendo vários mecanismos potenciais possíveis. Tem sido especulado que o fumo promove interferências nos mecanismos de sinais e sintomas inflamatórios, assim como, sobre os tecidos periodontais. A diferente natureza da exposição do tabaco nos tecidos periodontais e da cavidade oral que podem ser de duas formas: crônica e aguda. Em baixas concentrações de tabaco, encontradas na exposição crônica podem ter um tipo de resposta do hospedeiro, já com concentrações maiores o impacto pode ser de forma diferente sobre a resposta imune. Da mesma forma a complexidade da composição do cigarro pode influenciar de diferentes formas na resposta do hospedeiro. (Nociti et al, 2011).



Casos graves de periodontite constituem um subgrupo especialmente susceptíveis às infecções periodontais. Pode haver indivíduos, no entanto, que com doença periodontal leve, podem possuir resistência à doença periodontal, mas poucos estudos têm investigado os possíveis fatores de proteção que podem estar presentes nesses indivíduos. O conceito atual é que os adultos variam muito em sua suscetibilidade à periodontite (Genco, 2013).

- **Efeito sobre a resposta imunológica**

Apesar do crescente esforço para compreender a genética molecular e celular sobre as consequências do tabagismo nos sistemas imunológico e inflamatório, o conhecimento sobre esses mecanismos tem sido prejudicado por conflitos nos resultados que estão associadas com as diferenças nos modelos experimentais humanos vs. animal, e in vivo em vs. vitro), composição de o tabagismo (todos vs. Tabagismo fracionado), e tempo de tabagismo (aguda crônica vs. exposição). Além disso, variações também podem estar relacionadas ao gênero e etnias dos indivíduos dos estudos clínicos. O efeito direto de substâncias cancerígenas e substâncias citotóxicas circulantes no sangue sistemicamente resulta em danos nos tecidos e podem explicar muitas das consequências do tabagismo crônico; as consequências indiretas de exposição também devem ser consideradas. Várias linhas de evidência sugerem que o tabagismo crônico podem causar efeitos sobre o estresse oxidativo e o sistema imune-inflamatório. (Nociti et al, 2011). Discorreremos sobre o efeito dos componentes do cigarro sobre diversos tipos celulares e suas consequências na resposta imunológica do hospedeiro.

*Efeito do cigarro na microcirculação vascular*

Estudos como do Genco et al 1996 e Liu R et al 2004, sugerem que o tabagismo leva a uma vasoconstrição periférica, provavelmente associado a doses de nicotina. Essa vasoconstrição pode levar à redução do sangramento gengival e, portanto, pode reduzir a gengivite e o sangramento gengival em fumantes em comparação com não-fumantes. Isso também pode explicar, em certa medida, uma resposta microvascular comprometida, o que poderia ocasionar a redução da tensão de oxigênio dentro da bolsa periodontal, favorecendo, com isso, um elevado crescimento de patógenos anaeróbios, tais como *P. gingivalis* e *T. denticola*.

Butler et al 2001, avaliaram a resposta vascular em fumantes e não-fumantes e concluíram que o fumo está associado a uma significativa a uma estimulação da bioatividade do óxido nítrico e a um defeito na resposta da angiotensina I. O prejuízo na produção de óxido nítrico e aumento do estresse oxidativo por um grande número de radicais livres são dois dos principais mecanismos responsáveis pela disfunção endotelial aguda observada em fumantes. Desde a redução na produção de NO a partir de células endoteliais, a carga de espécies reativas de oxigênio é aumentada, que é capaz de induzir a danos celulares e infiltração de células inflamatórias. As evidências também sugerem que o NO pode afetar diretamente o sistema imunológico e inflamatório. Além disso, a exposição de células epiteliais primárias humanas à fumaça do cigarro reduz significativamente a produção do fator de crescimento endotelial vascular, modulando o ambiente celular e a resposta inflamatória [67].

Lehr (2000) também discutiu os efeitos deletérios do cigarro na microcirculação (aspectos morfológicos, mudanças na perfusão tecidual e seu mecanismo regulatório). Os mecanismos de ação do cigarro incluíram um comprometimento endotelial, agregação plaquetária, disfunção das células endoteliais e ativação dos leucócitos circulantes. Além destes mecanismos, o cigarro interfere na agregação e na adesão leucocitária e/ou plaquetária na microcirculação em vênulas e arteríolas.

A redução no fluxo sanguíneo da gengiva poderia estar relacionada aos níveis elevados de moléculas de adesão intercelular solúvel (ICAM - 1) no fluido crevicular gengival (GCF) que pode indicar atividade de tecido destrutiva via enzimas como elastase. A possível ação desse mecanismo é suportada por observações de que a protease, inibidor de moléculas de alfa-1- antitripsina e alfa-2 macroglobulina, são suprimidas em fumantes, sugerindo uma maior ação inibidora de certas proteases, como a elastase. (Bergstrom 2004). Além disso, os níveis do fluido crevicular de certas citocinas mostraram alterações em fumantes. Fator de necrose tumoral – alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-8 (IL-8) parecem estar aumentados em fumantes, enquanto os níveis de IL-4 e IL-1 $\alpha$  estão deprimidos. Essas observações indicam que o fumo pode interferir com os mecanismos de defesa inflamatórios dos tecidos periodontais. (Bergstrom 2004).

#### *Efeito do cigarro sobre o neutrófilo*

Os neutrófilos são as principais células inflamatórias a contribuir para a fagocitose de microrganismos. De acordo com Nociti et al 2011, a exposição da fumaça do cigarro leva ao aumento do influxo de macrófagos e neutrófilos para as vias respiratórias. No entanto, a capacidade dessas células para responder aos estímulos, realizar fagocitose, matar patógenos e secretar citocinas fica reduzida. Esse aumento do número de neutrófilos promove o aumento do número de enzimas proteolíticas (elastases de neutrófilos – protease-3), e assim, induzem uma atividade de enzimas proteolíticas mais intensa dos neutrófilos, e com isso, maior potencial destrutivo. De acordo com Green 1985, citado por Nociti et al 2011, a fumaça do cigarro inibe a adesão celular, perturba o metabolismo da glicólise e do ácido araquidônico, e inibe ATPase do cálcio e magnésio. Danos nos tecidos e estresse oxidativo são as principais causas para o aumento do número de neutrófilos. O estresse oxidativo provoca concentração elevada de citocinas que são capazes de ativar neutrófilos polimorfonucleares e a prolongar a vida dessas células (Kim & Nadel 2004). Os principais quimioativos dessas células são a interleucina -8 (IL-8), leucotrieno B4 e moléculas de adesão MAC-1 e ICAM -1 que parecem ser fundamentais para migração de neutrófilos (Stockley 2002). No entanto, um estudo de Iho et al 2003, também demonstrou que a nicotina também estimula a produção de neutrófilos via IL-8 por meio de receptores de acetilcolina nicotínicos, gerando peroxinitrito e fator Kappa nuclear B (NF- kB), contribuindo para leucocitose em fumantes. Funções dos neutrófilos como fagocitose, atividade glicolítica e interação com as partículas são significativamente afetados pela fumaça do cigarro. Segundo Zappacosta 2001, citado por Nociti 2011, a exposição ao fumo faz o neutrófilo a perder sua capacidade respiratória, rompendo o fagossomo e diminuindo sua efetividade contra bactéria e se tornando mais nocivo aos tecidos. Quando os neutrófilos de indivíduos saudáveis não fumantes são incubados com nicotina, observa-se que a capacidade dessas células para promover a fagocitose é comprometida. Isto está relacionado com a capacidade do neutrófilo de formar filamentos de actina, devido a interferência na sinalização do cálcio, provocada pela presença da nicotina.

A exposição a fumaça do cigarro parece não afetar o número de neutrófilos no periodonto. A maioria dos estudos relata que não existem grandes diferenças no número de neutrófilos na bolsa periodontal ou no sulco gengival. Enquanto que foi constatado quimiotaxia prejudicada para os neutrófilos. Guntsch et al, avaliaram a influência do tabagismo sobre o número e função dos neutrófilos em fumantes e não fumantes. Flúido

crevicular foram obtidos e a análise dos dados revelou que o número de neutrófilos era maior em fumantes de 5 cigarros por dia, moderado em fumantes de 5-15 cigarros por dia e menor em fumantes de mais de 15 cigarros por dia. Além disso, eles descobriram que a viabilidade e capacidade de fagocitar dos neutrófilos em fumantes foram menores, independente do número de cigarros consumidos diariamente

#### *Efeito do fumo nos macrófagos*

Os macrófagos servem como primeira linha de defesa celular na eliminação de agentes microbianos, devido a sua função de apresentação de antígenos e propriedades fagocíticas. Russell 2002, citado por Nociti et al 2011, relata que o tabagismo aumenta o número de macrófago e ativa a produção de mediadores pró-inflamatórios, espécies reativas de oxigênio e de enzimas proteolíticas, fornecendo assim, um mecanismo celular que liga o fumo com a inflamação e a destruição de tecidos. O número de macrófagos é aumentado no fluído bronco-alveolar de fumantes, e a exposição a fumaça do cigarro também muda o fenótipo do macrófago. Em geral, os macrófagos obtidos de fumantes são menos maduros, têm expressão elevada de CD14, têm um citoplasma condensado e são hiperdensos. A função fagocitária dos macrófagos têm sua função reduzida pela fumaça do cigarro. Os níveis locais de mediadores inflamatórios também foram relatados por serem significativamente afetados pelo fumo. (Hodge et al 2007, citado por Nociti 2011). Após a inalação aguda de fumo, os níveis locais de fator de necrose tumoral (TNF-alfa), proteínas inflamatórias de macrófagos (MPI's) e proteínas de monócitos (MCP), liberados por macrófagos são aumentados. Enquanto o leucotrieno, um importante quimiotático diminui diretamente depois da exposição aguda ao cigarro. Isso pode explicar a redução da resposta imune a agentes infecciosos em fumantes. (Van et al 2004, citado por Nociti 2011).

A fumaça do cigarro compromete a ação dos macrófagos em fagocitar bactérias e células em apoptose, e compromete também detectar padrões moleculares associados a patógenos. É concebível que a diminuição da expressão de mediadores pró-inflamatórios em resposta ao receptor do tipo Toll-like (TLR) é resultado de um limiar de ativação alterado produzido pelo fumo. Os macrófagos de fumantes tiveram uma expressão dos TLR-2 diminuída em comparação aos não-fumantes. Karimi et al 2006, verificaram que ocorre a neutralização do TLR-4, mas não do TLR-2 pela fumaça do cigarro, sendo induzida pela secreção de IL-8 por macrófagos. Recentemente, a resposta

imune de monócitos do sangue foram obtidos do cordão umbilical de recém nascidos de mães fumantes e não fumantes. Foi observado que filhos de mães fumantes apresentam resposta mediada inata por TLR em monócitos atenuada em comparação aos filhos de mães não fumantes

#### Efeitos do cigarro nas células natural Killer

Células natural Killer, são células linfóides que desempenham um papel essencial na resposta imune inata contra infecções microbianas e células cancerígenas. Elas também são moduladas pelo tabagismo. Estudos têm mostrado que o número de células natural Killer, assim como sua atividade são diminuídas em fumantes, quando comparados a não fumantes. A exposição ao fumo diminui a atividade citotóxica e de produção de citocinas pelas células natural killer. Essas células podem apresentar uma redução significativa na síntese de  $\text{IFN-}\gamma$  e  $\text{TNF}\alpha$  em comparação aos não-fumantes (Mian et al 2008).

#### Efeitos do cigarro nas células dendríticas

As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos, indispensáveis para iniciar a resposta imune mediada por célula. O número dessas células tem se mostrado diminuído em fumantes. Estudos sugerem que o número de células dendríticas maduras é reduzida nas vias aéreas de pacientes fumantes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Após a cessação, o número de células dendríticas maduras em ex-fumantes assemelha-se aos não-fumantes (Nociti et al 2011). Em contrapartida, o número de células dendríticas imaturas é aumentada em vias aéreas de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, em comparação de indivíduos que nunca fumaram e indivíduos que fumam, mas não têm doença pulmonar obstrutiva crônica. Em um estudo de D'Hulst et al. com camundongos, revelou que células dendríticas de ratos expostos ao fumo mostraram a sobre-regulação do complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe II e as moléculas co-estimuladoras CD40 e CD86 em comparação com células dendríticas de ratos expostos ao ar, mostrando a predominância de um aumento de células CD4 e não de CD8. Esses estudos indicam que o efeito imunossupressor do fumo é, pelo menos em parte, devido ao seu efeito direto sobre o número, atividade e estado de maturidade de células dendríticas, reduzindo a ativação das células T CD8.

#### Efeito do cigarro sobre os eosinófilos

Os eosinófilos são leucócitos que desempenham papel fundamental durante uma inflamação alérgica. Além de proteínas inflamatórias, eosinófilos secretam mediadores como eotaxina e leucotrienos que podem aumentar a quimiotaxia. A fumaça do cigarro aumenta a porcentagem de células eotaxina-positiva em fumantes quando comparados a não fumantes. Além disso, uma proporção elevada de eosinófilos foi encontrada no escarro de fumantes ativos com doença pulmonar obstrutiva crônica quando comparados aos ex-fumantes. O influxo de eosinófilos nas vias aéreas de fumantes parece ser uma via rápida e o número dessas células normaliza após haver uma cessação em fumantes assintomáticos (Domagała-Kulawik et al 2003)

#### *Efeito do cigarro nos mastócitos*

Os mastócitos estão implicados numa variedade de respostas inflamatórias devido à sua capacidade para degranulação após a ativação, liberando lojas citoplasmáticas de citocinas, proteases, histamina, e heparina. A fumaça do cigarro aumenta o número absoluto de mastócitos em fumantes. Além disso, o fumo promove a expressão de quimiocinas MIP-1a e MIP-2 por células dos mastócitos, o que sugere que os mastócitos podem promover e prolongar o processo inflamatório nos pulmões dos fumadores. Em contraste, vários estudos mostraram que o fumo do cigarro pode reduzir a ativação de mastócitos na alergia, resultando em diminuição da produção de citocinas e degranulação (TNF $\alpha$  e IL-6) (Mortaz et al 2008).

#### *Efeito do cigarro nos linfócitos B*

Linfócitos B são gerados ao longo da vida pela diferenciação de progenitores hematopoiéticos. Na fase madura, eles possuem um sistema que pode detectar a presença de microrganismos e contribuir para a sua destruição. Além de segregar imunoglobulinas (Igs), as células B são capazes de apresentar o antígeno (Ag), sobre-expressar moléculas co-estimuladoras, expressar a atividade antimicrobiana através da produção de intermediários reativos de oxigénio ou através de citocinas inflamatórias, e ainda, segregam fatores que podem mediar diretamente destruição microbiana. Postula-se que o fumo pode prejudicar a defesa do hospedeiro, reduzindo a proliferação e atividade de células B. É bem reconhecido que uma característica comum dos fumantes é que eles têm uma diminuição dos níveis séricos de Igs. (Nociti et al 2001). Estudos como Gonzalez-Quintela et al., demonstraram que os níveis séricos de IgG foram significativamente menor em fumantes do que em não-fumantes. A redução no nível de

IgG no soro parece ser devida a uma redução na IgG2, uma vez que nem IgG1 nem IgG3 parecem ser afetados pelo fumo. Além disso, as análises multivariadas demonstraram que os níveis de IgG, que podem ser modulados por envelhecimento, sexo e doenças sistêmicas, estão independentemente associadas com o tabagismo. Por outro lado, os níveis séricos de IgA e IgM em fumantes não são significativamente diferentes das dos não-fumantes.

Em termos do efeito do tabagismo sobre a imunidade humoral em pacientes com doença periodontal, Quinn et al. relataram níveis séricos reduzidos de IgG2 em indivíduos brancos com periodontite agressiva generalizada e periodontalmente saudáveis, enquanto que apenas indivíduos da raça negra com periodontite agressiva generalizada mostrou uma redução significativa nos níveis séricos de IgG2. Níveis no soro de IgG1 e IgG3 não foram afetados, tanto em indivíduos da raça negra ou branca. Tangada et al. relataram concentrações muito menores de anticorpo IgG2 no soro de fumantes do que não-fumantes com periodontite agressiva generalizada. Mais tarde, Quinn et al. descobriram que os indivíduos brancos, incluindo indivíduos com periodontite crônica, têm substancialmente menos IgG2 em seu soro que indivíduos da raça negra, enquanto que nenhuma redução significativa em IgG2 foi observada em indivíduos da raça negra com periodontite crônica. Além disso, os níveis de IgG1 e IgG4 sofreu uma redução em fumantes negros com periodontite crônica. Graswinckel et al. mostraram que pacientes não-fumantes com periodontite apresentaram níveis plasmáticos elevados de IgG total e IgG2 do que os fumantes com periodontite. Em um estudo recente, Al-Ghamdi e Anil avaliaram as alterações de níveis séricos de imunoglobulinas em fumantes com periodontite. A análise dos dados demonstrou que os níveis séricos de IgG e IgA foram significativamente menor em fumantes comparados aos não-fumantes e que os níveis séricos de IgM tendeu a ser menor em fumantes. Além disso, uma das quatro subclasses de IgG investigado (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgG2 foi encontrado por ser significativamente mais baixo entre os fumantes com diagnóstico de periodontite.

Recentemente, Zavitz e colaboradores demonstraram nenhum prejuízo na proliferação ou no fluxo de cálcio em células B em cultura de linfonodo e do baço de animais expostos a fumaça de cigarro. Além disso, os autores demonstraram que as células de ratinhos expostos a fumaça secreta quantidades equivalentes de IgG, sugerindo que as respostas das células B não pode ser prejudicada por um efeito direto

do fumo, mas sim por um efeito sobre as células de imunidade inata. Coletivamente, essas observações sugerem que os efeitos imunossupressores do tabagismo sobre os linfócitos B são indiretos e relacionados a função alterada induzida pela fumaça nas células do sistema imune inato.

#### *Efeito do cigarro nos linfócitos T*

Os linfócitos T (células T) são o tipo celular principal envolvida na imunidade mediada por células, e estas células apresentam grande diversidade em termos de fenótipo, função e distribuição. Em geral, a ativação de células T através de receptores resulta na proliferação e a aquisição de uma variedade de funções efetoras que em última análise produzem uma variedade de tipos de células de memória. Estas células diferem quanto à sua capacidade de proliferar em resposta ao antígeno, medeiam respostas citotóxicas, e executam as funções de regulação. As células T diferenciam-se em vários subconjuntos diferentes, incluindo células T CD8+ (células T citotóxicas), que atuam para matar células infectadas com micróbios intracelulares, e Células T CD4+ (células T auxiliares), que regulam as respostas imunitárias celulares e humorais. A inibição da proliferação de células T com a consequente redução na função celular é um mecanismo associado com a imunossupressão induzida por fumo e de defesa deficiente do hospedeiro. (Nociti et al 2011). Na verdade, é consistente na literatura, tanto em modelos humanos e animais, que o fumo reduz a proliferação de células T CD4 e altera as células T CD8+. Além disso, os mesmos efeitos observados nas células B por Zavitz et al 2008, foram encontrados em células T a partir do pulmão, nódulo linfático e baço de animais expostos ao fumo. Os fumantes têm uma maior contagem de células TCD8+, alterando a proporção das células CD4+/CD8+ em comparação com não-fumantes. No ensaio de reação mista de leucócitos, as células dendríticas potencializa a proliferação de células T CD8+ através da via CCL3, enquanto que a proliferação das células T CD4+ é suprimida através de um mecanismo desconhecido.

Embora haja uma série de estudos que relatam diferentes achados em relação a linfócitos T em fumantes, muito pouca informação disponível sobre os efeitos do tabagismo sobre as células T no ambiente periodontal. Orback et al. avaliaram as alterações em linfócitos T em fumantes e não-fumantes. Eles descobriram que os valores de linfócitos observados para os fumantes foram menores do que os de não-fumantes e esta diferença foi estatisticamente significativa após o tratamento



periodontal. Loos et al. examinou 112 adultos, 76 com periodontite e 36 indivíduos controle. Os indivíduos foram classificados em não-fumantes, fumantes leves (aqueles que fumaram 10 cigarros / dia) ou fumantes pesados (mais de 10 cigarros / dia). Verificou-se que a destruição periodontal mais severa em fumantes foi associada a um maior número de células T CD3+, bem como subconjuntos de células T CD4+ e CD8+, e aumento da proliferação de células T, ao passo que o número de células B não foi afetada pelo tabagismo. Tomados em conjunto, os dados atuais sugerem que os principais efeitos da fumaça sobre as células T são reduções da sua proliferação e alterações nas especificações das subpopulações de células CD4+ e CD8+.

#### *Efeito do cigarro nos mediadores inflamatórios*

Células imunológicas e inflamatórias produzem uma grande variedade de mediadores na resposta inflamatória em resposta ao fumo, uma vez que alguns são detectados em níveis elevados no plasma de fumantes (Nociti et al, 2011).

Em relação a patogênese da doença periodontal, não existe um conceito geral que os níveis locais de citocinas pró e antiinflamatórias são modulada durante a doença periodontal; a produção de citocinas, por conseguinte, desempenham um papel crucial no direcionamento do estado da doença.

Num estudo in vitro, Almasri et al. 2007 investigaram a influência da nicotina sozinha e uma combinação de nicotina com LPS sobre a expressão das citocinas de fibroblastos gengivais humanos utilizando agregados de proteína. Eles descobriram que a nicotina influenciou de forma significativa e aumentou a expressão de regulada por crescimento oncogene- $\alpha$ , IL-7, IL-10 e IL-15, e que quando a nicotina foi combinada com LPS, um efeito suplementar foi observado nos níveis de RANTES e IFN- $\gamma$ . A fim de investigar adicionalmente os eventos envolvidos na modulação da produção de citocinas pelo fumo, César-Neto 2006 avaliaram simultaneamente o número de agentes de pro- e antiinflamatórios citocinas e pro- e anti-reabsorção nos tecidos gengivais de fumantes versus não fumantes com periodontite crônica moderada a grave, incluindo a IL-1b, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, INF-c, TNF $\alpha$ , a MMP-2 e -8, ativador de receptor de NF -kB ligando (RANKL), e osteoprotegerina (OPG). Em geral, a análise de dados demonstrou que os níveis de mRNA de IL-1b, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , MMP-8, e OPG foram mais baixas nos tecidos gengivais de fumadores que os não fumadores com tipos comparáveis de periodontite, enquanto a IL-6, IFN-c, e IL-1ra foram maiores. Aumento

da RANKL: OPG e IL-6: IL-10 foram encontrados em sítios com periodontite em fumantes versus não-fumantes.

- **Efeito sobre os tecidos periodontais**

Os efeitos do tabagismo sobre os tecidos periodontais dependem do número de cigarros consumidos diariamente e da duração do hábito. A substância do cigarro contém mais de 4000 substâncias tóxicas, entre eles, como monóxido de carbono, radicais oxidantes, substâncias cancerígenas (como a nitrosamina) e substâncias viciantes (como a nicotina).

Fibroblastos do ligamento periodontal e gengival têm sido utilizados em estudos in vitro para avaliar os efeitos dos componentes do fumo do tabaco, tais como a acroleína, o acetaldeído, nicotina, cotinina. No geral, os dados publicados até à data demonstraram um efeito prejudicial sobre essas linhas de células, incluindo perturbações de orientação das células, inibição da proliferação celular, vacuolização e fixação citoplasmática, inibição da produção de colágeno, redução na viabilidade das células. Zhou et al. 2007 descobriram que a nicotina aumenta a clivagem do colágeno mediada por fibroblasto humano.

Os fibroblastos expostos à nicotina produzem menos fibronectina e colágeno enquanto a produção de collagenase é aumentada (Tipton & Dabbous, 1995). Raulin et al (1988) demonstraram que a nicotina leva a um desenvolvimento anormal dos fibroblastos que podem abrigar, secretar e liberar a nicotina. A presença de nicotina dentro das células pode alterar processos como a síntese de colágeno e a cicatrização tecidual (James et al, 1999). Componentes voláteis da fumaça do cigarro como o acetaldeído, têm mostrado ação inibitória à inserção gengival dos fibroblastos e sobre sua proliferação (Cattaneo, 2000). Embora a maioria desses estudos utilizou concentrações mais elevadas in vitro do que os esperados no plasma de fumantes, a prova pode levar a crer que o fumo traz impacto no processo inflamatório do periodonto através do seu efeito sobre fibroblastos.

O consumo de cigarros também apresenta um efeito negativo sobre o metabolismo ósseo. Em um grupo de 235 pacientes dos quais 72 eram fumantes, a análise radiográfica da altura óssea expressa em % do comprimento radicular revelou menor nível ósseo em fumantes (Bergström et al, 1987). Bergström, 2000 realizou um

estudo longitudinal com acompanhamento de 10 anos, onde investigou 101 indivíduos, incluindo 16 fumantes que fumaram durante todo esse período, 28 ex-fumantes que cessou o fumo após uma média de 9 anos antes do início do estudo, 40 não fumantes que nunca tinham fumado cigarro, 17 indivíduos cujo a frequência de fumo era variável. Em termos em altura perda óssea, essas foram significativas em ex-fumantes, mas não em não-fumantes. Além disso observaram que a perda em altura óssea após 10 anos é significativa com o aumento da exposição do fumo. Esse estudo sugeriu que a saúde periodontal de indivíduos fumantes pode ser comprometida pelo fumo crônico, com o aumento do número de sítios doentes e perda óssea em altura, quando comparados com indivíduos não fumantes. Além disso, os componentes do tabaco também têm mostrado apresentar ação direta em alguns mediadores da reabsorção óssea. A combinação de nicotina com lipopolissacarídeos (LPS) aumenta a secreção de PGE2 por monócitos periféricos em humanos, enquanto a administração de nicotina em uma cultura de osteoblastos aumenta a produção de IL-6.

- **Efeitos na resposta cicatricial após tratamento periodontal**

O fumo inibe as funções regenerativas dos tecidos periodontais, reduzindo seu potencial para renovação. Tal efeito pode explicar a cura e resultados inferiores do tratamento associado ao tabagismo. Não só a nicotina, mas também outros agentes do fumo como monóxido de carbono, acroleína e aldeído podem interferir com os eventos de cura. A questão fundamental é saber se o dano periodontal causado pelo fumo podem passar por vias internas causando efeitos sistêmicos (Bergstrom 2004).

Estudos sugerem que o resultado do tratamento de pacientes fumantes é inferior ao de pacientes não fumantes (Grossi 1996, Begstom 1990 e Johnson 1994 – ref. Bergstron 2004) Isso porque o efeito do tratamento é a diminuição da profundidade de sondagem e foi observado que em pacientes fumantes apresentam menor diminuição de profundidade de sondagem e menor ganho de inserção quando comparados a pacientes não fumantes após serem submetidos à terapia periodontal.

O tratamento inferior por parte dos fumantes se aplicam tanto para as modalidades de tratamento cirúrgico como não-cirúrgico, o que sugere que o efeito negativo do hábito de fumar é válido independente da modalidade do tratamento.

A manifestação mais marcante do efeito negativo do fumo sobre os esforços terapêuticos é o fato de que entre os fumantes está a maioria de casos de falhas terapêuticas e de recidivas da doença periodontal. De acordo com a literatura disponível 90% dos casos refratários são fumantes (Bergstrom 2004).

Heasman et al 2006, mostra o efeito do tabagismo sobre a resposta do tratamento periodontal e sugere que o tabagismo tem efeito causal em prejudicar a cicatrização da ferida periodontal. Ele mostra ainda que a cessação é benéfica após o tratamento periodontal.

Jin L. et al 2000, mostrou reduções significativamente menores na profundidade de sondagem, de 1mm, de não fumantes comparados com fumantes, após a terapia periodontal básica. Uma revisão sistemática por Patel R.A et al 2012, de 10 estudos mostrou que o fumo afeta negativamente a regeneração óssea após o tratamento periodontal. Sendo que no estudo de Tomas I et al 2012, mostra que houve uma maior incidência de exposição de membranas no tratamento em fumantes. Já Panpantonopoulos GH 1999 mostrou em seu estudo que significativamente mais fumantes que não-fumantes necessitam de maior período para finalizar o tratamento periodontal.

Nitritos orgânicos, óxido nitroso, cianetos e isocianetos encontrados no fumo do cigarro parecem interagir com o ácido fólico e vitamina 12, transformando-os em compostos biologicamente inativos, como mostra o estudo Khaled et al 1985.

A vitamina B12 desempenha um papel importante no crescimento e hematopoiose da medula, já o ácido fólico é uma vitamina cuja deficiência está ligada a fisiopatologia de muitas doenças, incluindo defeitos de tubo neural de recém-nascidos, câncer colorretal e câncer de mama. Ambas, vitamina B12 e ácido fólico facilitam o processo de divisão celular. O tabagismo, por sua vez, afeta os níveis dessas vitaminas, principalmente na presença de doença periodontal, como mostra o estudo de Erdemir e Bergstrom 2006 e 2007, podendo comprometer o reparo dos tecidos periodontais. Nesse estudo, os níveis de ácido fólico e vitamina B12 foram analisados por amostras de sangue 1, 3 e 6 meses após a intervenção não-cirúrgica no tratamento de doença periodontal crônica de pacientes fumantes e não fumantes. E foi concluído que o fumo parece influenciar negativamente, tanto na resposta clínica ao tratamento periodontal, como nos níveis de ácido fólico, principalmente.

Nociti et al 2012, avaliaram histométicamente, a cicatrização óssea alveolar após a extração de molares após a inalação da fumaça de cigarro por ratos. Foram divididos em duas amostras, sendo o grupo teste (n=20) inalou fumaça de cigarro 3 dias antes da extração, enquanto o grupo controle (n=20) não foram expostos a inalação. Segundos molares foram bilateralmente extraídos (n=5/grupo/período) e os animais sacrificados após 3, 5, 7 e 14 dias. Foram observados os parâmetros histométricos: tecido osteóide, área remanescente, tecido mineralizado e tecido não mineralizado. No terceiro dias não houve diferença significativa entre os grupos, no entanto, após o sétimo dia, a inalação da fumaça do cigarro no grupo teste mostrou afetar negativamente a formação de osso em relação ao tecido não mineralizado e área remanescente, quando comparado com o grupo controle, concluindo, com isso, que a fumaça do cigarro afeta o processo de cura, o que pode ser crítico para a qualidade e quantidade de osso formado em fumantes.

Ramseier C. A et al 2014, relacionaram o potencial média de sangramento a sondagem em pacientes fumantes e não fumantes atendidos na terapia periodontal de suporte. A média de sangramento foi significativamente aumentada com a gravidade da doença, independente do grau de tabagismo. Por outro lado, fumantes demonstram menor média de sangramento a sondagem, assim como, um aumento na prevalência de bolsas residuais.

Como resumo da literatura citada pode-se concluir que o conhecimento atual sugere que a longo prazo o prognóstico para pacientes fumantes é ruim em todas as modalidades de terapia periodontal (Bergtrom 2004).

### **2.3 Tabagismo e sua influência na implantodontia**

Condições local, comportamental e sistêmica podem comprometer o sucesso da terapia de implantes. Estudos Clínicos têm relatado que os fumantes apresentam taxas mais elevadas não só do falha do implante (de Bruyn & Collaert 1994; Lambert et al, 2000), mas também um maior efeito prejudicial implantes, tais como uma maior incidência de mucosite peri-implantar e peri-implantite e um aumento da perda óssea marginal (Heitz Mayfield 2008).

Na meta-análise de (Hinode et al. 2006) , avaliando 19 estudos adequadamente selecionados, relatou que quando os fumantes foram comparados com não-fumantes a

razão de chance de falha do implante foi significativamente elevado (Hinode et al. 2006). Além disso, uma série de estudos histológicos têm documentado um negativo em influência do tabagismo sobre a cicatrização óssea ao redor de implantes de titânio inseridos em ratos (Nociti et al 2002 e César e Neto et al, 2003)

Bain (1996) avaliaram um protocolo de cessação do fumo em que pacientes fumantes com implantes eram encorajados a parar por uma semana antes e 8 semanas após a colocação do implante. O autor não encontrou nenhuma diferença na taxa de insucesso entre os controles não-fumantes e fumantes que abandonaram o hábito, ao passo que foi encontrada uma diferença significativa entre os fumantes e fumantes contínuos que seguiram o protocolo de cessação.

Os estudos histológicos (César-Neto et al., 2005 e 2006) têm demonstrado que a cessação temporária e total de fumo têm um efeito benéfico do osso ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratos e no osso de suporte dos dentes. No entanto, a taxa de abandono do tabagismo é muito baixa devido ao alto potencial de dependência da nicotina.

## **2.4 Cessação do Tabagismo**

Num M. E. et al, 2006 pesquisou a mudança que ocorre no risco de perda dos dentes com a cessação do tabagismo. 789 homens participaram do estudo entre os anos 1968 e 2004. A condição dos dentes, assim como o hábito do fumo foram examinados a cada 3 anos. Homens que nunca fumaram cigarro formavam o grupo de referência. As taxas de risco foram ajustadas de acordo com a idade, escolaridade, tempo de exposição ao cigarro, frequência de escovação e uso de fio dental. O resultado encontrado é que a taxa de risco de perda dental foi de 2,1 entre os homens que fumaram durante todo período do estudo e esse risco diminuiu de 2,0 para 1,0 após 15 anos de abstinência no grupo de parou de fumar, sendo que até os 9 anos o risco ainda era elevado. Esses resultados indicaram que a cessação do tabagismo é benéfico para a permanência do dente, no entanto, a cessação a longo prazo para ex-fumantes é necessária para obter os resultados esperados.

Em um estudo de Taylor G.W et al 2006, com duração de 12 meses mostraram que 10 pacientes com periodontite que se abstiveram de fumar durante todo período de

estudo, tiveram uma redução significativa em profundidade de sondagem em comparação com fumantes.

O uso do tabaco impõem um enorme problema de saúde pública, devido suas sérias consequências afetando quase todos os órgãos do corpo. O departamento de saúde e serviços humanos dos EUA apresentam estratégias para tratar a dependência e o uso do tabaco, oferecendo recomendações e suporte para o tratamento do tabagismo. Atualmente este programa está construído em torno do breve modelo de intervenção 5A 's (perguntar, aconselhar, avaliar, assistir e organizar). A orientação do departamento de saúde e serviços humanos dos EUA é: “o tratamento de dependência do tabaco quando realizado por uma variedade de tipos de clínicas e de profissionais aumenta a abstinência do fumante. Sendo assim, toda a equipe médica (médicos, enfermeiros, dentista, psicólogo ou conselheiro) devem fornecer estímulos e intervenções visando a cessação do tabagismo. Cirurgiões-dentistas são treinados para detectar lesões bucais, doenças periodontais e periimplantares que estejam relacionadas com o uso do tabaco. Esses profissionais também devem estar aptos para ajudar a tratar e prevenir a dependência do tabaco, além de estabelecer estratégias para promover e incentivar a cessação do fumo (Genco et al, 2014).

Existem algumas vantagens de programas do tabagismo no consultório odontológico, entre elas: (Genco et al, 2014)

- 1) Ajudar os pacientes a se libertarem da dependência do tabaco é gratificante para a equipe do consultório. Podem estender a vida, além de melhorar muito a qualidade de vida do paciente.
- 2) Profissionais da saúde oral podem muitas vezes conscientizar seus pacientes que fumam sobre o seu histórico médico e exame oral.
- 3) Profissionais de saúde oral têm habilidades para aconselhamento, bem como a confiança e um relacionamento com o paciente que são benéficos para efetuar a mudança comportamental.
- 4) Pacientes visitam o consultório odontológico de forma regular, podendo dar seguimento com programas de cessação do tabaco incorporado a uma rotina regular.
- 5) Protocolos de cessação do tabaco podem ser breves, e necessitando prolongar indevidamente as consultas odontológicas.

- 6) Serviços profissionais que incluem um programa de cessação do tabaco pode ser uma excelente prática a ser oferecida.

Papel do dentista no tratamento da dependência do cigarro: (Genco et al, 2014)

- 1) Determinar um plano de abordagem no consultório, explicando os efeitos, riscos e prognóstico de um tratamento em pacientes fumantes.
- 2) Fornecer informações da saúde individual no que se refere ao uso do tabaco e apontando sua associação com doenças e condições bucais, tais como doença periodontal, manchamento dos dentes, irritação de membranas mucosas e lesões pré-cancerígenas.
- 3) Avaliar o uso do tabaco de cada paciente e determinar a vontade de sair de cada um.
- 4) Recomendar e prescrever produtos de substituição a nicotina, tais como goma ou pastilhas de nicotina. O dentista pode prescrever buproban (Zyban) e vareniclina (Chantix) ou uma combinação destes medicamentos com terapia de substituição de nicotina.
- 5) Monitora o progresso do paciente.

Modelo de intervenção breve 5A's para tratamento da dependência do cigarro: (Genco et al, 2014)

- 1) Ask: a abordagem sobre o uso do tabaco deve ser feita de forma cuidadosa. Em seu histórico médico deve conter qual o tempo de consumo do tabaco, o tipo (cigarro ou charuto) e qual a quantidade que é consumida diariamente. Não julguem e apresentem-se como alguém que quer ajudar. Deixar claro que o uso do tabaco pode predispor à doença periodontal, falha do implante dental, câncer oral ou outra lesão oral. Informar ao paciente que o tratamento da dependência do cigarro é fundamental para saúde oral e para saúde geral.
- 2) Aconselhar: aconselhar de forma clara e firme ao usuário do tabaco a abandonar o hábito. Mostrar que as alterações como dentes manchados, recessão gengival, bolsas periodontais ou lesões orais estão provavelmente associados ao uso do tabaco. Diga-lhes que essas doenças podem ser tratadas e que os tecidos, após a cessação do fumo, muitas vezes, voltam ao normal.



- 3) Avaliar: avaliar se o usuário do tabaco está disposto a desistir. Pode ser feito uma calibração da disposição do usuário do tabaco a sair numa escala de 1 a 10, sendo 1 o menor desejo de sair e 10 estar pronto para sair hoje.
- 4) Ajuda: se o paciente diz que ele quer parar de fumar, é necessário ajudar o paciente a desenvolver um plano para sair. Esse plano inclui os seguintes itens:
  - Definir uma data para parar.
  - Diga aos familiares e amigos.
  - Prever desafios, especialmente a retirada da nicotina, que pode ocorrer em fumantes pesados.

Para alguns pacientes parar de fumar pode ser muito difícil, principalmente aqueles que já tentaram e não conseguiram, aqueles que fumam mais de 15 cigarros por dia ou aqueles que fumam há muito tempo (5 anos ou mais). Para esses pacientes, muitas vezes é necessário o tratamento de reposição de nicotina por meio de gomas, pastilhas, sprays ou medicamentos de substituição da nicotina. A combinação do aconselhamento e o uso desses dispositivos parecem ser efetivos.

- 5) Aconselhamento: envolve aconselhar o paciente a desenvolver habilidades para evitar a recaída, bem como reconhecer as situações de risco e desenvolver técnicas para superá-las; Fornecer informações sobre a natureza do vício e sobre o que esperar nos sintomas de abstinência e stress, além de poder ganhar peso; Estabelecer sempre um diálogo em torno das dificuldades encontradas ao abandono e as razões que faz o indivíduo querer parar; fornecer dicas práticas expondo que quando se tem outro fumante em casa ou o uso de bebidas alcoólicas dificultam o abandono do vício.

Para o paciente que não está pronto para sair ou que não conseguiu abandonar o hábito, deve-se buscar reabrir o diálogo em cada sessão explicando que muitos pacientes passam pela mesma situação e recomendado a procura por clínicas especializadas e o acompanhamento médico (Genco et al, 2014).

### 3 CONCLUSÃO

O Tabagismo já está estabelecido como um importante fator de risco para instalação e progressão da doença periodontal.

Muitos efeitos adversos relacionados de exposição ao cigarro podem interferir no enfraquecimento do sistema imunológico e inflamatório. Tal fato, pode favorecer o estabelecimento de uma microbiota subgengival anaeróbia, aumentando a citotoxicidade e a gravidade da doença periodontal e prejudicando o reparo tecidual resultando em aumentado risco às doenças periodontal e peri-implantares.

Os efeitos qualitativos e quantitativos da fumaça de cigarro sobre o sistema imunológico pode depender do tempo de tabagismo, bem como o sexo e etnia dos indivíduos que são estudados e, portanto, a extensão dos efeitos relatados do tabagismo sobre o sistema imune e sistema inflamatória variam de forma significativa entre os estudos.

Finalmente, embora os efeitos do tabagismo sobre a nos marcadores inflamatórios possam persistir por muitos anos, a maioria dos efeitos adversos para a saúde do tabagismo é reversível. Parar de fumar, então, evita em grande parte o risco à saúde e permite aumentar a expectativa de vida do paciente.

Torna-se necessário, portanto, que os profissionais conheçam cada vez mais a influência que os componentes do cigarro podem causar nos tecidos periodontias, na resposta imune-inflamatória e no processo de reparo após terapia periodontal. Assim, com base nesses conhecimentos, poderão intervir de forma mais segura, tendo em vista, as limitações do tratamento da doença na presença desse fator. Além disso, é da responsabilidade dos profissionais da saúde, em especial, do cirurgião-dentista, conscientizar os pacientes dos malefícios que o fumo pode ocasionar, e incentivá-lo ao abandono desse hábito, como forma de alcançar melhores condições de saúde sistêmica e bucal.

## REFERÊNCIAS

1. Al-Ghamdi HS, Anil S. Serum antibody levels in smoker and non-smoker saudi subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78:1043–50. 54.
2. Almasri A, Wisithphrom K, Windsor LJ, Olson B. Nicotine and lipopolysaccharide affect cytokine expression from gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2007;78:533–41
3. Bain, C.A. Smoking and implant failure– benefits of a smoking cessation protocol. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 1996 11: 756–759.
4. Bergström J, Eliasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *J Periodont Res* 1987;22;513-517
5. Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol* 2000;71;1338-1347.
6. Bergström J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin periodontol* 2000;27;61-68.
7. Bergström J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology* 2004 92:1-8.
8. Bergstrom J. Smoking rate and periodontal disease prevalence: 40-year trends in Sweden 1970–2010. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 952–957
9. Bizzaro S, Loss BG, Laine MI, Crielaard W, Zaura E. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in periodontitis: an exploratory study using traditional targeted techniques and a next-generation sequencing. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (5): 483-93.
10. César-Neto, J.B., Benatti, B.B., Sallum, E.A. & Nociti Jr, F.H. Bone density around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2005, 20: 713–719.
11. César-Neto, J.B., Duarte, P.M., Sallum, E.A., Barbieri, D., Moreno Jr., H. & Nociti Jr, F.H. (2003) A comparative study on the effect of nicotine administration and cigarette smoke inhalation on bone healing around titanium implants. *Journal of Periodontology* 74: 1454–1459.

12. César-Neto, J.B., Benatti, B.B., Sallum, E.A., Casati, M.Z. & Nociti Jr, F.H. The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *Journal of Periodontal Research* 2006, 41: 118–123.
13. De Bruyn, H. & Collaert, B. The effect of smoking on early implant failure. *Clinical Oral Implants Research* 1994, 5: 260–264.
14. D’Hulst AI, Vermaelen KY, Brusselle GG, Joos GF, Pauwels RA. Time course of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice. *Eur Respir J*. 2005;26:204–13.
15. Domagała-Kulawik J, Maskey-Warzechowska M, Kraszewska I, Chazan R. The cellular composition and macrophage phenotype in induced sputum in smokers and ex-smokers with COPD. *Chest*. 2003;123:1054–9.
16. Erdemir EO & Bergstrom, J. Relationship between smoking and folic acid, vitamin B12 and some haematological variables in patients with chronic periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 2006; 33, 878–884.
17. Erdemir EO, Bergstrom J. Effect of smoking on folic acid and vitamin B12 after nonsurgical periodontal intervention. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 1074–1081.
18. Genco RJ, Borgnack WS. Risk factors for periodontal disease *Periodontology* 2000, Vol. 62, 2013, 59–94.
19. Genco RJ, Genco FD. Common risk factors in the management of periodontal and associated systemic diseases: the dental setting and interprofessional collaboration. *J Evid Based Dent Pract*. 2014 Jun;14 Suppl:4-16.
20. Giorgetti AP, César Neto JB, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH Jr. Cigarette smoke inhalation influences bone healing of post-extraction tooth socket: a histometric study in rats. *Braz Dent J*. 2012;23(3):228-34.
21. Gonçalves RB., Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati, MZ, Silva JS, Nociti FH Jr.. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res*. 2011; 60:409–424.
22. Gonzalez-Quintela A, Alende R, Gude F, Campos J, Rey J, Meijide LM, et al. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin Exp Immunol*. 2008;151:42–50.

23. Graswinckel JE, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Hoek FJ, Loos BG. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *J Clin Periodontol*. 2004;31:562–8. 53.
24. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260–267.
25. Green GM. Mechanisms of tobacco smoke toxicity on pulmonary macrophage cells. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1985;139: 82–5. *Apud* Gonçalves RB., Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati, MZ, Silva JS, Nociti FH Jr.. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res*. 2011; 60:409–424.
26. Grossi S, Genco R, Machtei E, et al. Assessment of risk for periodontal disease risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1995;66;23-29.
27. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to Periodontal Therapy in Diabetics and Smokers. *J Periodontol* 1996;67:1094-1102.
28. Güntsch A, Erler M, Preshaw PM, Sigusch BW, Klinger G, Glockmann E. Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *J Periodontal Res*. 2006;41:184–8.
29. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 377–388.
30. Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 89–99.
31. Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S. Oxygen sufficiency in the gingiva of smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Periodontol* 2000;71;1846-1851.
32. Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hepburn S, Heasman PA. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 241–253.
33. Heitz-Mayfield, L.J.A. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology* 2008, 35 (Suppl. 8): 292–304.
34. Hodge S, Hodge G, Ahern J, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in

- chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37:748–55. *Apud* Gonçalves RB., Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati, MZ, Silva JS, Nociti FH Jr.. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res.* 2011; 60:409–424.
35. Iho S, Tanaka Y, Takauji R, Kobayashi C, Muramatsu I, Iwasaki H, et al. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF-kappaB. *J Leukoc Biol.* 2003;74:942–51.
  36. James JA, et al. Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol* 1999;70(5);518-525.
  37. Jin L, Wong KY, Leung WK, Corbet EF. Comparison of treatment response patterns following scaling and root planing in smokers and non-smokers with untreated adult periodontitis. *J Clin Dent* 2000; 11: 35–41
  38. Kenney EB et al. The effect of cigarette smoking on anaerobiosis in the oral cavity. *J Periodontol* 1975;46;82-85.
  39. Karimi K, Sarir H, Mortaz E, Smit JJ, Hosseini H, De Kimpe SJ, et al. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages. *Respir Res.* 2006; 7:66.
  40. Khaled, MA, Watkins, CL & Krumdieck, CL (1985) Inactivation of B12 and folate coenzymes by butyl nitrite as observed by NMR: implications on one-carbon transfer mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 130, 1273–1280.
  41. Kim S, Nadel JA. Role of neutrophils in mucus hypersecretion in COPD and implications for therapy. *Treat Respir Med.* 2004;3:147–59.
  42. Krall EA, Dietrich T, Nunn ME, Garcia RI. Risk of tooth loss after cigarette smoking cessation. *Prev Chronic Dis.* 2006 Oct;3(4):A115.
  43. Lambert, P.M., Morris, H.F. & Ochi, S. (2000) The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Annals of Periodontology* 5: 79–89
  44. Lehr HA. Microcirculatory dysfunction induced by cigarette smoking. *Microcirculation* 2000;7;367-384
  45. Liu R, Desta T, He H, Graves DT. Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. *Endocrinology* 2004; 145: 2997–3003.

46. Loos BG, Roos MT, Schellekens PT, van der Velden U, Miedema F. Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol.* 2004;75:557–64.
47. Meulman T, Casarin RC, Peruzzo DC, Giorgetti AP, Barbagallo A, Casati MZ, Sallum EA, Gonçalves RB, Nociti FH Jr. Impact of supragingival therapy on subgingival microbial profile in smokers versus non-smokers with severe chronic periodontitis. *J Oral Microbiol.* 2012;4.
48. Mian MF, Lauzon NM, Stampfli MR, Mossman KL, Ashkar AA. Impairment of human NK cell cytotoxic activity and cytokine release by cigarette smoke. *J Leukoc Biol.* 2008;83:774–84.
49. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, Genco RJ, Machtei EE, Tedesco LA. Exploratory case–control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67: 1060–1069.
50. Mortaz E, Redegeld FA, Sarir H, Karimi K, Raats D, Nijkamp FP, et al. Cigarette smoke stimulates the production of chemokines in mast cells. *J Leukoc Biol.* 2008;83:575–80
51. Nociti Jr, F.H., César-Neto, J.B., Carvalho, M.D. & Sallum, E.A. Bone density around titanium implants may be influenced by intermittent cigarette smoke inhalation: a histometric study in rats. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2002, 17: 347–352.
52. Novak KF, Taylor GW, Dawson DR, Ferguson JE II, Novak MJ. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent* 2006; 66: 163–168.
53. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology* 2000. Vol. 32, 2003, 11-23.
54. Orbak R, Erciyas K, Kaya H. Flow-cytometric analysis of T-lymphocyte subsets after different treatment methods in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Int Dent J.* 2003;53:159–64. 62.
55. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:180-95.

56. Papantonopoulos GH. Smoking influences decision making in periodontal therapy: a retrospective clinical study. *J Periodontol* 1999; 70: 1166–1173.
57. Papapanou P. Periodontal disease : Epidemiology. *Ann Periodontol* 1996;1;1-36.
58. Papapanou P. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996: 1: 1–36.
59. Patel RA, Wilson RF, Palmer RM. The effect of smoking on periodontal bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012: 83: 143–155.
60. Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Asman B. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *J Clin Periodontol* 1999;26;9-13
61. Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC, Schenkein HA, Tew JG. The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG2 levels. *J Periodontol*. 1998;69:171–7. 51.
62. Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP, Walter C, Salvi GE. Bleeding on Probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol*.2014Dec 2
63. Raulin LA, et al. The effect of the nicotine in the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol* 1988;59(5);318-324.
64. Rivera-Hidalgo F.Smoking and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2003;32;50-58.
65. Rösing CK, Opperman RV. Epidemiologia das doenças periodontais. In : *Periodontia – Ciência e Clínica*. São Paulo : Artes Médicas, 2001.
66. Russell RE, Thorley A, Culpitt SV, Dodd S, Donnelly LE, Demattos C, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283: 867–73. *Apud* Gonçalves RB., Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati, MZ, Silva JS, Nociti FH Jr.. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res*. 2011; 60:409–424.
67. Shiloah J,Patters MR,Waring MB.The prevalence of pathogenic periodontal microflora in healthy young adult smokers. *J Periodontol* 2000;71:562–7.
68. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest*. 2002;121:151S–5S.



69. Tangada SD, Califano JV, Nakashima K, Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC. The effect of smoking on serum IgG2 reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in early-onset periodontitis patients. *J Periodontol.* 1997;68:842–50. 52.
70. Tipton DA, Dabbous MKh. Effect of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 1995;66:1056-1064.
71. Tomar SL, Samira A. Smoking-attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES III. *J Periodontol* 2000;71:743-751.
72. Tomas I, Diz P, Tobias A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review / meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 213–228.
73. Van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Soking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001;72;666-671.
74. Van der Vaart H, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax.* 2004;59:713–21. *Apud* Gonçalves RB., Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati, MZ, Silva JS, Nociti FH Jr.. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res.* 2011; 60:409–424.
75. Zappacosta B, Persichilli S, Minucci A, Fasanella S, Scribano D, Giardina B, et al. Effects of aqueous cigarette smoke extract on the chemiluminescence kinetics of polymorphonuclear leukocytes and on their glycolytic and phagocytic activity. *Luminescence.* 2001;16:315–9. 12. *Apud* Gonçalves RB., Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati, MZ, Silva JS, Nociti FH Jr.. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res.* 2011; 60:409–424.
76. Zavitz CC, Gaschler GJ, Robbins CS, Botelho FM, Cox PG, Stampfli MR. Impact of cigarette smoke on T and B cell responsiveness. *Cell Immunol.* 2008;253:38–44.
77. Zhou J, Olson BL, Windsor LJ. Nicotine increases the collagenase grading ability of human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2007;42:228–335.