



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Araçatuba

KAREN RAWEN TONINI

**Sucesso de implantes osseointegráveis em pacientes hipertensos.
Estudo retrospectivo de 17 anos**

Araçatuba – SP
2021

KAREN RAWEN TONINI

**Sucesso de implantes osseointegráveis em pacientes hipertensos.
Estudo retrospectivo de 17 anos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”-UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia (área de concentração em Implantodontia).

Orientador: Profa. Dra. Daniela Ponzoni

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

Tonini, Karen Rawen.
T665s Sucesso de implantes osseointegráveis em pacientes hipertensos. Estudo retrospectivo de 17 anos / Karen Rawen Tonini. – Araçatuba, 2021
44f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientadora: Profa. Daniela Ponzoni

1. Implantes dentários 2. Hipertensão 3. Anti-hipertensivos
4. Falha de tratamento I. T.

Black D7
CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Às pessoas que tornaram o dia de hoje possível, meus pais, Marcelo Tonini e Andréa Cristina Rawen; e meus avós, Victor Waldemar Rawen e Regina Aparecida do Amaral Rawen, que devido a todo seu amor, apoio, presença e cuidados, pude chegar aonde cheguei, e vencer todas as minhas batalhas. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, queria agradecer à **Deus**, que antes de tudo, me concedeu uma família maravilhosa, que me enchem de amor e fazem o possível e o impossível para proporcionar inúmeros privilégios; pela força que o Senhor me deu, em todos os momentos em que eu achei que iria surtar fazendo esta dissertação, por sempre me amparar, e por me fazer sentir segura de mim mesma e da minha capacidade.

Agradecer à todos que fizeram com que meu mestrado se concretizasse...

À professora **Daniela Ponzoni**, a melhor orientadora possível, sem puxação de saco hahaha Muito obrigada por todo o apoio que a senhora me deu, seja ele o apoio financeiro, sabemos que os investimentos na área da ciência nos dias de hoje, estão um pouco defasados, e se não houvesse ajuda da senhora, tampouco, eu conseguiria arcar com todas as despesas desta pesquisa; o apoio intelectual, discutindo as melhores formas para realizarmos nossos experimentos e de como estruturar nossos artigos, realmente orientando na minha escrita e guiando meus estudos, sempre pedindo e escutando minha opinião; e até mesmo o apoio emocional, porque houveram inúmeros momentos em que parecia estar pleníssima, mas por dentro eu estava gritando/surtando hahaha, e em todos esses momentos, fui até à sala da senhora pra anunciar o empecilho, e a senhora com toda a sua tranquilidade conseguiu me acalmar mesmo sem saber. Muito obrigada por ter sido meu norte nessa deliciosa loucura que foram estes dois anos de mestrado. Minha eterna gratidão e admiração pela senhora.

À professora **Ana Paula Farnezi Bassi**, por toda a paciência, sei que enchi muito o saco da senhora com a história dos coelhos hahaha Muito obrigada por sempre estar à disposição, sendo para me orientar em algum quesito científico, para resolver algum imprevisto, ou para jogar conversa fora para nos distrair um pouco. Obrigada por ser essa professora que realmente se importa com seus alunos, e por confiar tanto em nós. Obrigada até mesmo pelas eventuais broncas, nós sabemos que às vezes elas são necessárias. A admiração pela senhora começou na graduação, e só aumenta a cada dia.

À professora **Roberta Okamoto**, que me amparou em todas as dúvidas que tive (que não foram poucas), que sempre se dispôs a marcar horários para me ajudar pessoalmente á responde-las, e por sempre deixar as portas de seu departamento abertas para nos ajudar. Muitíssimo obrigada, e gratidão pela senhora.

Ao professor **Francisley Ávila Souza**, que sempre me arrancava um sorriso com suas piadinhas e/ou tiradas hahaha Muito obrigada também por toda a sua disposição, mesmo tendo um tempo tão escasso (sabemos como é corrido ser chefe) sempre me ajudou com tudo que precisei.

Ao professor **Leonardo Perez Faverani**, por toda sua paciência, por compartilhar sua sabedoria, ensinamentos e pela sua amizade.

Ao professor **Paulo Sérgio Perri de Carvalho**, coordenador do curso de especialização em implantodontia do Núcleo de Educação Continuada – NEC, que permitiu acesso aos prontuários, e tornou esta pesquisa possível.

À **Laís Sara Egas** por ter iniciado este trabalho, e pela ajuda na coleta de dados dos prontuários.

Agradecer à melhor equipe de pesquisa e amigos que a pós graduação me proporcionou...

Meu grande parça, **Vinícius Ferreira Bizelli**, que sempre me ajudou em tudo, desde tirar minhas dúvidas bobas, até ajudar em todas cirurgias e eutanásias dos meus animais, inclusive até saiu do conforto na sua casa, em sua cidade natal, em plena pandemia, para ajudar na eutanásia do último grupo de animais. Eu não tenho palavras para lhe agradecer, parça! Só sei que já já vamos comemorar com nosso querido litrão!

Ao meu gato maravilhoso, **Henrique Hadad**, que além de amigo, foi um grande professor, eu aprendi muito com você, e eu só tenho a agradecer à tudo que você me ensinou, praticamente todos os procedimentos laboratoriais da minha pesquisa (minha Dirce particular hahaha), por sempre estar disponível e de prontidão todas as vezes em que precisei. Obrigada por cada conversa, por nossas risadas regadas a humor ácido e sinceridade, por cada lanche da tarde, almoços, jantas gourmet, por cada orientação e conselhos bem sinceros e escrachados, e pelos cafés....aaah, os nossos cafés e todas as fofocas! Muito obrigada por tudo, mesmo! Você é incrível, tenho certeza que será um grande professor, porque querido, didática você tem, e muita! Estou chegando pro doutorado, e você vai ter que me agüentar, 2bjs!

À **Laís Kawamata de Jesus**, a maior e melhor filtradora de parafina da pós graduação hahaha Obrigada por sempre se manter calma, segurar a minha barra, ajudar a organizar meus planos e pensamentos, e também por estar junto com o Henrique me

ensinando, auxiliando nos procedimentos laboratoriais, me zoando todo santo dia, sempre tecendo comentários abusados.

À **Caroline Chepernate Vieira dos Santos**, que acabou nos abandonando, e foi fazer residência em Barretos, mas que ficou literalmente, até o último minuto como pós graduanda me ajudando na cirurgia dos animais. Muita obrigada, Carol!

Ao **Ulisses Vieira**, uma das minhas ratazanas favoritas hahaha. Obrigada por ter sido o melhor anestesista possível durante as cirurgias dos meus animais, sem você na equipe, com toda certeza, tudo seria muito mais difícil e trabalhoso.

Agradecer aos meus amigos que foram parte essencial nessa caminhada, que sempre estiveram ao meu lado, me fazendo rir, me acalmando, e até mesmo me guiando nas vezes em que me senti completamente perdida. A amizade de vocês ajuda a aliviar o peso do dia a dia, e me dá conforto. Eu não tenho palavras para exteriorizar todo o meu amor por vocês, e de como vocês são especiais pra mim. “O companheirismo que resulta dos laços de amizade não tem comparação com quaisquer outros.”

Um agradecimento especial aos amigos:

Mansuuuur (**Bárbara Gazetta de Paula**), obrigada por partilhar de todos os meus surtos covidianos, e me entender tão perfeitamente, dividindo todas as minhas neuras, inclusive, ó os trintão aí, batendo na porta hahaha Não tenho como agradecer por toda a sua preocupação, carinho, cuidado e companheirismo por todos esses anos, e principalmente nesse caos que foi 2020, você é sensacional, e eu sempre estarei aqui por você, mesmo a 400 quilômetros de distância, eu te amo!

À minha Danielle (**Daniel Bego Georgett**), linda maravilhosa! Você sempre consegue arrancar minhas melhores risadas e sorrisos, mas quando tem que ser sério, é sério com força! Obrigada por se preocupar tanto com a minha saúde mental durante toda a pandemia (você conhece tão bem hahaha), sempre me perguntava se estava tendo crises de ansiedade, ou se estava muito surtada. Você não faz idéia do quão importante você foi nesse processo todo, você é incrível, e eu não vejo a hora de te ver, e curtir daquele nosso jeitinho idoso de ser, estou morrendo de saudades. Muito obrigada por estar na minha vida, amo você!

À SySy (**Synara Vaz dos Santos**), minha xexis do s2! Se tem alguma coisa de “bom” que essa pandemia fez, foi a gente voltar a se falar todo santo dia hahaha A amizade

nunca morreu, até porque, nem tem como isso acontecer, são tantas histórias, perrengues, decepções, risadas, fome, frio e mal de amor passadas juntas, que nada vai conseguir abalar as estruturas dessa amizade, mas a vida seguiu, e acabamos nos distanciando, mas como sempre, nos momentos difíceis, olha nós aqui juntas de novo (“se não é nois, quem que é?!” “noisdenovo”). Muito obrigada por ter passado essa barra comigo, por sido mais uma vez minha ouvinte de confissões e desabafos, por me orientar, e nunca me julgar, pode até dizer que eu to errada, e me dar broncas, mas nunca me julgou. Tenho muito orgulho do que você se tornou, quem diria Sysy, agora uma mulher séria, fazendo programação pra site de política, mas mesmo sendo essa pessoa madura e mais responsável (não mais que eu hahaha), você sempre será a pessoa que traz leveza e alegria, quando minha vida fica séria demais (é aquele nosso eterno “não importa quanta seriedade a vida exija de você, cada um de nós precisa de um amigo brincalhão para se divertir junto.”) Muito obrigada por tudo, você me ajudou muito nesses tempos, e com certeza tudo teria sido mais difícil sem nossas conversas, risadas e reclamações diárias. Você é extremamente essencial para mim! Te amo, disk desespero! “Youjump,Ijump.”

Ao meu eterno balãozinho (**Débora Spegorin Migliorucci**) e ao Bart (**Guilherme Felício de Biaggi**), uma das minhas saudades diárias mais dolorosas. Mesmo longe, mesmo trabalhando 25 horas por dia, eu sei o quanto vocês se importam e se preocupam comigo, e mesmo que, infelizmente, nós não tenhamos a mesma convivência incrível da graduação, eu sei muito bem que posso mandar mensagem ou ligar pra vocês a qualquer momento, pra desabafar, chorar, ou para darmos boas risadas, vocês sempre estiveram ali por mim, e isso me dava uma segurança tão forte, que tornou tudo mais fácil, pois sei que sempre poderei correr para vocês. Obrigada por estarem sempre presentes quando eu realmente precisei nesses anos de mestrado, e por sempre serem meu porto seguro, desde a graduação. Não vejo a hora de sermos nós três novamente. Amo muito as senhoras!!

À **Ana Daniela Spínola da Silva Antunes**, que simplesmente me ajudou em TODOS os quesitos, não só nesses dois anos de mestrado, mas desde a graduação. Muito obrigada de todo o meu coração, por sempre cuidar de mim, por sempre estar por perto nos meus momentos de neurose, me aconselhar e me acalmar; por sempre fazer de tudo para que eu me sentisse melhor, inclusive tendo uma fortíssima influência no fortalecimento da minha espiritualidade, por ter cuidado tão bem de mim nesses tempos pandêmicos, sempre se dispondo a ir ao mercado, farmácia, ou qualquer outro lugar, por mim. Obrigada pela ajuda nos meus procedimentos laboratoriais, os quais você não tinha obrigação nenhuma de estar lá

(afinal, você tinha o projeto da sua dissertação para tocar também), mas sempre fez questão de fazer participar. É muito difícil falar de você, de como você é importante pra mim, e muito difícil de agradecer por tudo que você fez em todos esses anos, mas muito obrigada por ter sido minha luz durante todo esse tempo. Te amo, gata!

À **Cláudia Rodrigues Antunes Spínola**. Muito obrigada por ter-me reconectado à minha espiritualidade, por ter me dado essa paz interior, me fazendo evoluir, e perceber que tudo tem seu tempo, e que tem coisas que acontecem que só iremos perceber sua real importância “lá na frente”. Que devemos ser gratos pelo aqui e o agora, que o passado não deve ser lembrado para se remoer sentimentos ou situações, e que não devemos sofrer por antecedência pelo futuro (isso foi bem difícil de entender e praticar hahaha), você nem imagina como tudo isso me ajudou nesta jornada. Obrigada por cada reunião/oração/relaxamento às segundas feiras, que mesmo sendo online, renovavam minhas forças e energias para seguir por mais uma semana. Gratidão! Dá-lhe chá de manjerição pra nós hahaha.

Ao meu eterno pequeno Nathálio (**Nathália Cristina dos Santos Maciel**), que segurou minha barra por taaaanto tempo, desde 2015, sempre sempre sempre do meu lado, me ajudando, me fazendo rir, me irritando com suas gracinhas e nathalices, que conheceu meu melhor e pior lado, mas que sempre me deu forças e acreditou no meu potencial, foi incrível! Muito obrigada, te amo!

Amigos caminham lado a lado, não na frente, ou atrás, que nossa amizade possa lhes trazer a certeza que sempre haverá alguém ao seu lado. Espero ter sido tão companheira, quanto vocês foram para mim.

E por último, mas não menos importante, a agradecer à minha família...

Aos meus pais, **Marcelo Tonini** e **Andréa Cristina Rawen**, por serem os melhores pais desse mundo todinho. Obrigada por sempre, sempre, sempre, me apoiarem em tudo que eu quis fazer, mesmo que minha escolha fosse difícil e doesse em vocês, como ver a filha única ir estudar em uma faculdade á 400 quilômetros de distância. Sei que vocês abdicaram de inúmeras coisas, e trabalharam feitos loucos, para que nunca me faltasse nada, que eu sempre fosse cercada de privilégios, e nunca se queixaram disso, pelo contrário, sei que vocês fizeram, fazem, e continuarão a fazer tudo isso com o maior prazer. Obrigada por serem tão maravilhosos, por terem me criando envolta de tanto amor, carinho, confiança e

respeito! Sei que sempre poderei contar com vocês em qualquer situação da minha vida. Espero um dia poder retribuir em dobro tudo o que vocês me proporcionaram, todo o amor e carinho. Eu amo muito vocês! Não há palavras ou sentimentos suficientes para expressar toda a minha gratidão e amor. Muito obrigada!

Aos meus avós, **Victor Waldemar Rawen** e **Regina Aparecida do Amaral Rawen**... Aah, os meus avós!! Obrigada por terem me criado com tanto amor, carinho, mimos e cuidados, por se orgulharem de qualquer conquista minha, até mesmo as mais pequenas, realmente os avós são pais com açúcar. Obrigada por cada afago, por cada história contada, por depositarem tanta fé e confiança em mim, vocês não sabem o quanto foi difícil, e o quanto me doeu ficar longe de vocês, durante essa quarentena eterna. Obrigada por terem me ensinado tanto com a história de vida de vocês, que não foi nada fácil, mas é maravilhosa, são os meus guerreiros que me ensinaram a lutar, persistir, nunca abaixar a cabeça, e sempre respeitar uns aos outros. Eu amo vocês demais. Obrigada por existirem, e por termos criado um laço tão forte. Tomará que por um descuido de Deus, vocês sejam eternos!

Mãe, pai, vovó e vovô, obrigada por terem sido meu refúgio, onde ia buscar forças quando mais precisei. Tudo isso é por, e para vocês. Meu muitíssimo obrigada!

À **Beth Cristina**, minha filha de quatro patinhas, que foi minha grande companheira de isolamento nessa quarentena, que me agüentou por todo esse tempo confinadas, mas não muito, as vezes ela queria me botar pra fora da casa dela hahaha Mas que sempre me dava lambeijos e mordidinhas de amor, que me acompanhava nas noites de estudo, durante minha escrita, e nos nossos cinco minutos de loucura. Obrigada, Bethinha, mamãe te ama!

Mais uma vez, meu grande agradecimento a todos vocês que tornaram mais esse sonho possível, se cheguei aonde cheguei, foi por causa de vocês!

Gratidão!

“Make it count.”

TONINI, K.R. **Sucesso de implantes osseointegráveis em pacientes hipertensos. Estudo retrospectivo de 17 anos.** 2021. 44f. Dissertação(Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2021.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi relacionar a hipertensão e medicamentos antihipertensivos com o insucesso dos implantes osseointegrados. Foram analisados dados de 602 prontuários de pacientes que receberam tratamento reabilitador com implantes osseointegrados no período de 2000 a 2017, concluído no mínimo há 6 meses. Foram coletados dados de idade, gênero, presença ou não de hipertensão, uso ou não antihipertensivos, número de implantes instalados e perdidos e tipo de prótese confeccionada. Testes estatísticos de qui-quadrado e teste exato de Fisher foram utilizados para relacionar as variáveis com a perda de implante, com nível de significância de $p < 0,05$. Foram instalados 1887 implantes com índice de sucesso de 97,51% (47 implantes perdidos em 41 pacientes). Dos 602 pacientes, 71,43 % (432) não apresentavam hipertensão e 28,36% (171) eram hipertensos. A taxa de sucesso dos implantes no grupo de normotensos foi de 93,28% e no grupo de hipertensos foi de 92,99%, não havendo diferença estatística entre eles ($P = 0,958$). Destes pacientes, as taxas de sucesso foram semelhantes para usuários de medicação (92,5%) e para não usuários (94,1%), não havendo diferença estatística relevante ($P = 0,939$). A presença da hipertensão, assim como o uso de antihipertensivos não puderam ser associadas ao insucesso dos implantes osseointegrados.

Palavras-chave: Implante dentário. Hipertensão. Anti-hipertensivo. Falha de tratamento.

TONINI, K.R. **Success of osseointegrated implants in hypertensive patients. Retrospective study of 17 years.** 2021. 44f. Dissertação(Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2021.

ABSTRACT

The aim of this study was to relate hypertension and antihypertensive drugs to the failure of osseointegrated implants. Were analyzed 602 medical records of patients who received rehabilitation treatment with osseointegrated implants between 2000 and 2017, completed at least 6 months ago. Age, gender, presence or absence of hypertension, use or not antihypertensive drugs, number of installed and lost implants and type of prosthesis made were collected. Statistical chi-square tests and Fisher's exact test were used to relate the variables with implant loss, with a significance level of $p < 0.05$. 1,887 implants were installed with a success rate of 97.51% (47 implants lost in 41 patients). Of the 602 patients, 71.43% (432) did not have hypertension and 28.36% (171) were hypertensive. The success rate of implants in the normotensive group was 93.28% and in the hypertensive group it was 92.99%, with no statistical difference between them ($P = 0.958$). Of these patients, the success rates were similar for medication users (92.5%) and for non-users (94.1%), with no statistically significant difference ($P = 0.939$). The presence of hypertension, as well as the use of antihypertensives, could not be associated with the failure of osseointegrated implants.

Keywords: Dental implantation. Hypertension. Antihypertensive Agents. Treatment failure.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária e gênero	21
FIGURA 2 – Presença de hipertensão	22
FIGURA 3 – Comparação das taxas de sucesso e insucesso de implantes em pacientes hipertensos	23
FIGURA 4 – Uso ou não de medicamentos anti-hipertensivos nos pacientes com perda de implantes	23
FIGURA 5 – Taxas de sucesso e insucesso em pacientes usuários ou não de medicação	24
FIGURA 6 – Perda de implantes de acordo com faixa etária	25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelos pacientes hipertensos que tiveram perda de implantes	24
TABELA 2 – Sucesso dos implantes em pacientes hipertensos e normotensos relacionados ao tipo de prótese	25

LISTA DE ABREVIATURAS

BRA	Bloqueadores de Angiotensina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DMO	Densidade Mineral Óssea
ECA	Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina
NEC	Núcleo de Educação Continuada
OPG	Osteoprotegerina
RANKL	Fator Nuclear $\kappa\beta$
Runx2	Fator de Transcrição Relacionada ao runt2
STTROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 MATERIAIS E MÉTODOS	19
3 RESULTADOS	21
4 DISCUSSÃO	26
REFERÊNCIAS	31
ANEXOS	36

1 INTRODUÇÃO

Inúmeros tratamentos são indicados para a reposição de dentes perdidos, pois apesar dos esforços concentrados na área de prevenção à saúde bucal, a perda destes elementos ainda é uma constante na população¹, causando prejuízo estético, fonético e mastigatório a esses pacientes.¹⁻³

Um dos tratamentos mais previsíveis e eficazes é o tratamento por meio da instalação de implantes osseointegráveis, apresentando taxas de sobrevivência acima dos 90%.⁴⁻⁷ No entanto, algumas falhas ainda podem ocorrer.^{4,8}

As falhas do tratamento com implantes podem ocorrer durante dois períodos, antes ou durante a cirurgia de conexão do pilar, denominadas de falhas precoces, ou após o carregamento funcional do implante por meio das próteses, caracterizando assim as falhas tardias.^{4,9} As causas das falhas durante estes períodos têm etiologias diferentes.⁹ A falha precoce é resultante da incapacidade de estabelecimento da osseointegração, fazendo com que a cicatrização do tecido ósseo seja comprometida, pois um tecido fibroso é formado entre a superfície do implante e o osso, causando mobilidade e a perda do implante, ocasionando o insucesso da reabilitação dentária.^{9,10,11} Fatores locais e sistêmicos podem influenciar no reparo ósseo, sendo assim uma das etiologias da falha precoce.^{4,12} Quanto às falhas tardias sua etiologia está relacionada ao ambiente microbiano bucal (periimplantites ocasionadas por acúmulo de placa), hábitos parafuncionais e variáveis da reabilitação, como sobrecarga oclusal.^{4,9}

A hipertensão ocasiona o maior número de doenças prematuras no mundo,¹³⁻¹⁵ tendo uma etiologia multifatorial e sendo associada a outras comorbidades sistêmicas como a insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral, alterações na estrutura do esqueleto, como a diminuição do índice de massa óssea corporal e outras anormalidades ósseas (metabolismo anormal do cálcio, prejuízo da qualidade óssea alveolar alterada, retardo da consolidação óssea).^{14,16-22} Além do que, a hipertensão influencia na regeneração óssea e qualidade do osso alveolar, já que é associada à diminuição da densidade mineral óssea (DMO)^{17,19,22}.

De modo geral os anti-hipertensivos β -bloqueadores inibem os receptores β -2, diminuindo o efeito catabólico dos osteoclastos; os diuréticos aumentam a absorção de cálcio

podendo melhorar a neoformação óssea; e os bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) e inibidores da enzima de conversão de Angiotensina (ECA), acabam por bloquear o sistema renina-angiotensina alterando o equilíbrio da formação óssea.^{23,24}

Com sua alta prevalência na população, as chances de um paciente hipertenso necessitar do tratamento implantodôntico tornam-se maiores, e devido ao fato de que, o reparo ósseo ser de extrema importância para a integração do implante, faz-se interessante avaliar a influência da hipertensão e o uso de medicamentos anti-hipertensivos no sucesso dos implantes osseointegrados.

A hipótese é de que alterações cardiovasculares podem predispor a perda de implantes osseointegrados nos tratamentos de reabilitação tanto na fase inicial quanto na fase tardia.

O objetivo deste estudo é avaliar a influência da hipertensão e o uso de anti-hipertensivos no índice de sucesso dos implantes osseointegráveis.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP (CAEE 37546620.4.0000.54.20). Trata-se de um estudo retrospectivo baseado em análise de dados obtidos a partir de prontuários de pacientes atendidos no Núcleo de Educação Continuada – NEC (Araçatuba, São Paulo, Brasil) no período de 2000 a 2017). Este estudo seguiu os princípios éticos da Line Witth the Medical and Ethical Protocols of the Helsinki Declaration, 2013 (World Medical Association, 2017)²⁵. Este estudo seguiu as diretrizes do STTROBE (Strengthening the Reporting of Observacional Studies in Epidemiology).

Os prontuários selecionados para o estudo tiveram como critério de inclusão: serem de pacientes que receberam o tratamento odontológico de reabilitação bucal pela instalação de implantes osseointegrados, estarem preenchidos corretamente, o paciente ter finalizado o tratamento por no mínimo 6 meses. Foram excluídos prontuários de pacientes com doença periodontal e que abandonaram o tratamento. Não houve exclusões devido a idade, sexo, raça, enfermidades sistêmicas ou utilização de medicamentos.

Para tabulação das variáveis deste estudo foram utilizadas as informações contidas nas fichas de anamnese e descrição do tratamento dos prontuários clínicos.

As informações coletadas dos prontuários a partir da anamnese foram: idade (agrupada em faixas etárias), gênero (masculino, feminino), presença ou não de hipertensão, uso ou não de medicamentos anti-hipertensivos e identificação dos mesmos agrupados em categorias.

Em relação ao tratamento foram coletados dados referentes ao número de implantes instalados, número de implantes perdidos, e tipo de próteses sobre implante confeccionada⁵.

Os critérios para considerar um implante perdido foram clínicos (presença de dor, infecção periimplantar ou mobilidade) e/ou de imagem (presença de radiolusência periimplantar).¹²

Os dados foram armazenados e organizados no software LaunchEpi Info 7, que é voltado para estudos epidemiológicos na área da saúde.

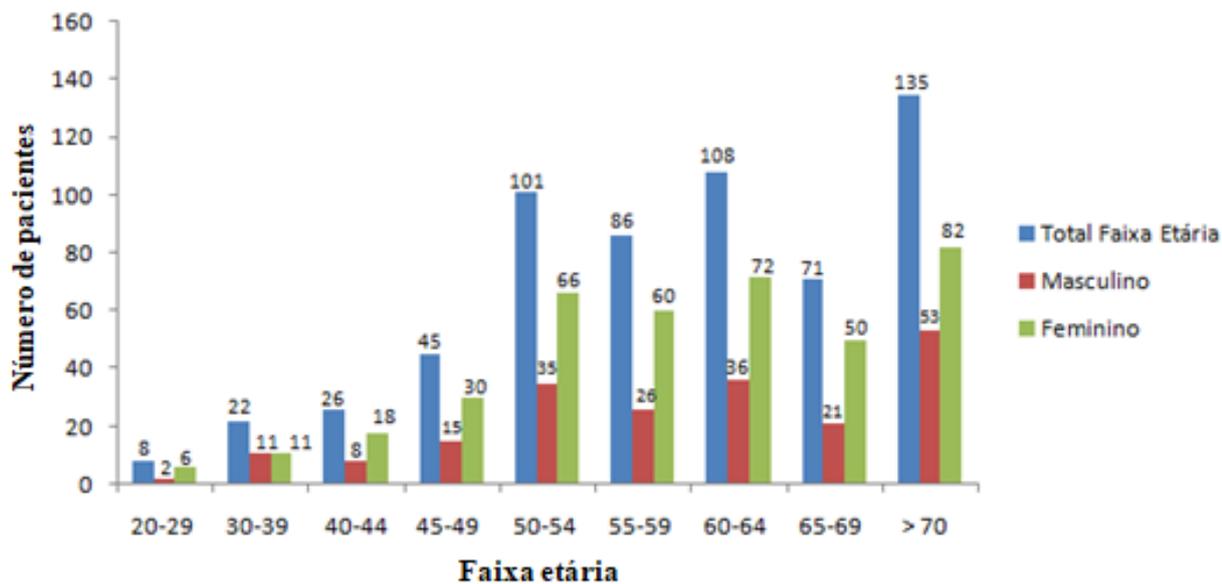
Todos os dados coletados foram organizados e tabulados em planilhas do programa Microsoft Office Excel. A análise estatística foi realizada no programa SigmaPlot 12.0, onde o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram utilizados para investigar possíveis associações entre o gênero, faixa etária, presença de hipertensão, uso de medicamentos anti-hipertensivos e tipo de prótese com a condição da perda de implante. Todos os testes foram realizados com nível de significância $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Foram analisados neste estudo um total de três mil prontuários de pacientes que receberam tratamento reabilitador bucal com implantes osseointegrados durante o período de 2000 a 2017. Destes, 602 foram incluídos no estudo uma vez que estavam de acordo com os critérios de inclusão.

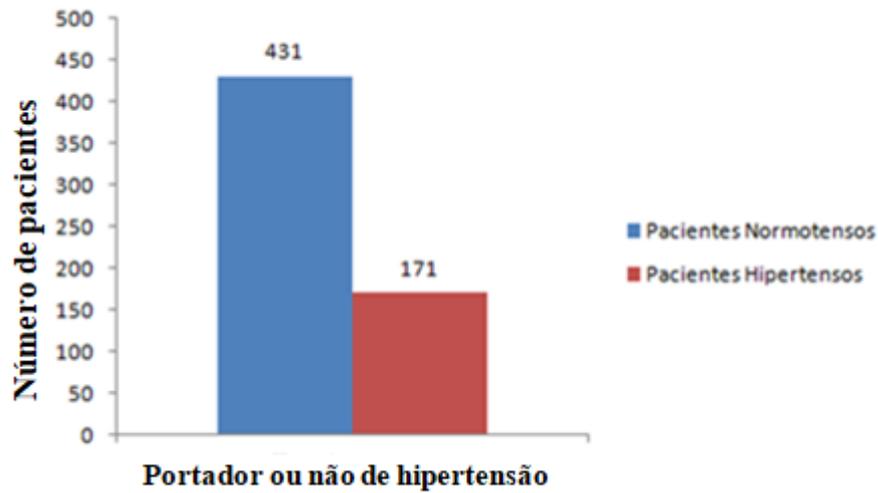
Dos 602 pacientes, 207 eram do sexo masculino e 395 do sexo feminino, sendo as faixas etárias mais prevalentes: 50-54 anos, 60-64 anos, e acima de 70 anos (Figura 1).

FIGURA 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária e gênero



Fonte: Elaborada pelo autor, 2021

Observamos que 71,59 % dos pacientes (431 pacientes) não apresentavam hipertensão, e 28,41% (171 pacientes) eram hipertensos (Figura 2).

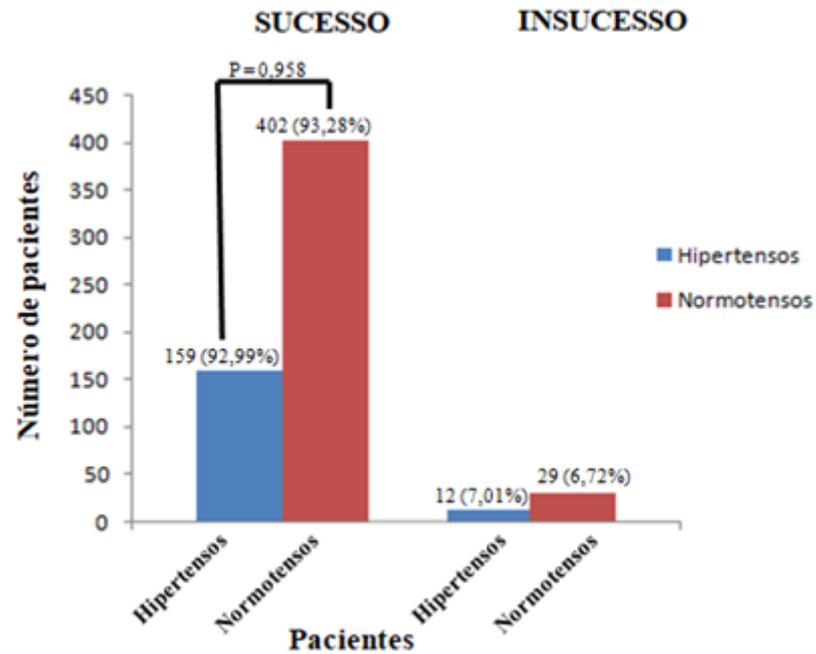
FIGURA 2 – Presença de hipertensão

Fonte: Elaborada pelo autor, 2021

Um total de 1887 implantes osseointegrados foram instalados com uma taxa de sucesso de 97,51% (47 implantes perdidos em 41 pacientes).

Destes 41 pacientes que perderam implantes (15 homens e 26 mulheres) 12 eram hipertensos e 29 eram normotensos. Dos 561 pacientes que não perderam implantes, 159 eram hipertensos e 402 eram normotensos. A taxa de sucesso dos implantes no grupo de normotensos foi de 93,28% e no grupo de hipertensos foi de 92,99% (Figura 3). Comparando-se a taxa de sucesso dos pacientes normotensos e hipertensos, podemos observar que não há diferença estatística entre eles ($P=0,958$). Ou seja, a hipertensão parece não ter sido determinante na perda de implante (Figura 3).

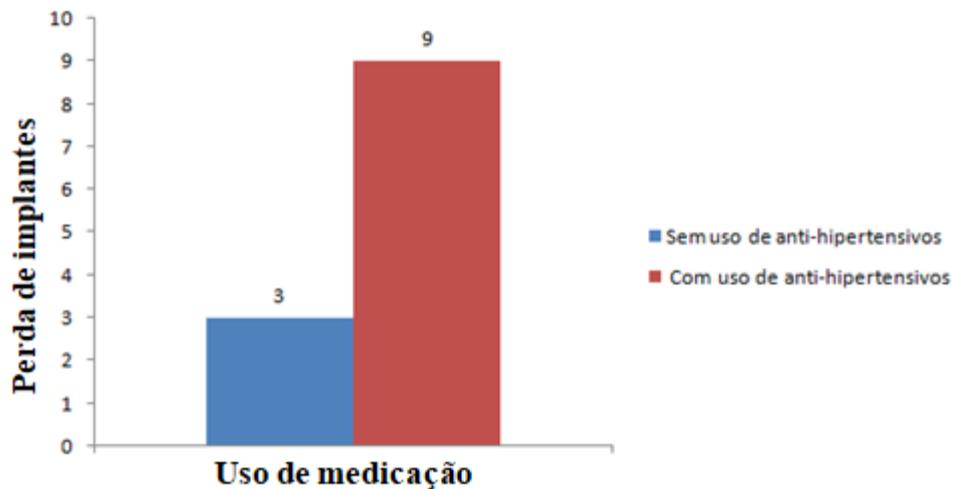
FIGURA 3 - Comparação das taxas de sucesso e insucesso de implantes em pacientes hipertensos e normotensos



Fonte: Elaborada pelo autor, 2021

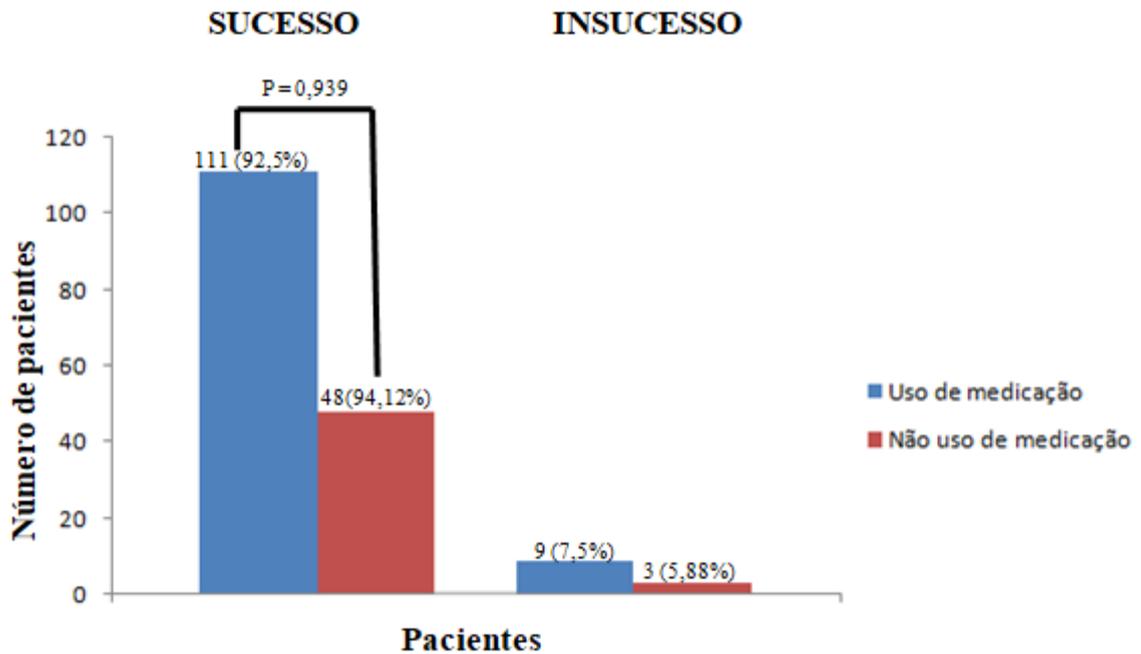
Dos pacientes hipertensos que perderam seus implantes, 9 deles faziam o uso de medicamentos anti-hipertensivos e 3 não o faziam (Figura 4 e Tabela 1). Quando comparado os índices de sucesso dos implantes em pacientes usuários ou não de anti-hipertensivos, não houve significância estatística entre eles ($P=0,939$) (Figura 5).

FIGURA 4- Uso ou não de anti-hipertensivos nos pacientes com perda de implante



Fonte: Elaborada pelo autor, 2021

FIGURA 5 – Taxas de sucesso e insucesso em pacientes hipertensos usuários ou de anti-hipertensivos



Fonte: Elaborada pelo autor, 2021

TABELA 1 - Medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelos pacientes hipertensos que tiveram perda de implantes

MEDICAMENTO	TOTAL
Antagonista do receptor da angiotensina II	5
Bloqueadores β -adrenérgicos	2
Diurético	3

Fonte: Elaborada pelo autor, 2021

De acordo com o tipo de prótese instalada, foram analisados os índices de sucesso e de perda para cada grupo (unitária, parcial, protocolo e overdenture) em pacientes normotensos e hipertensos (Tabela 2).

Comparando-se os pacientes hipertensos e normotensos que obtiveram o sucesso do tratamento implantodôntico em relação ao tipo de prótese instalada, não encontramos diferença estatística relevante ($P= 0,411$).

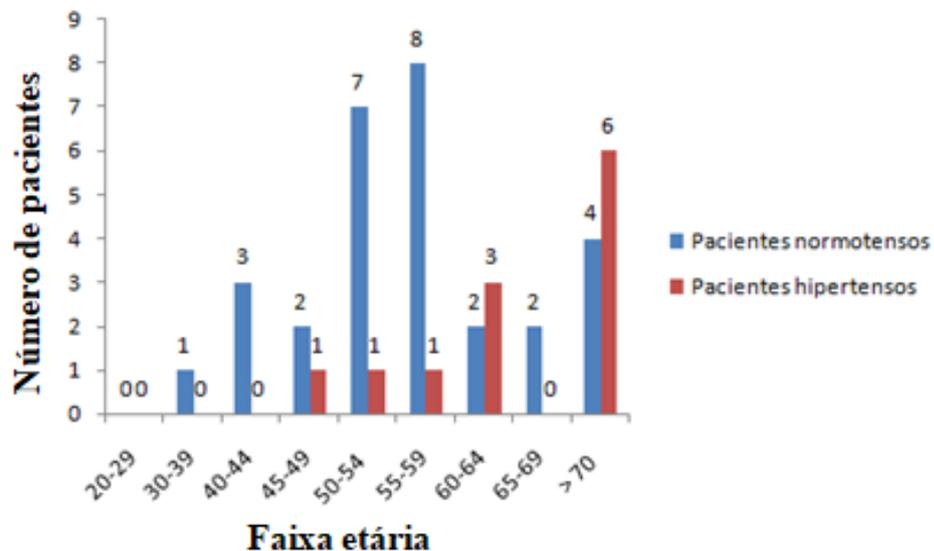
TABELA 2 – Sucesso dos implantes em pacientes hipertensos e normotensos relacionado ao tipo de prótese

Tipo de Prótese	NORMOTENSOS		HIPERTENSOS	
	SUCESSO	PERDA	SUCESSO	PERDA
Unitária	106 (97,3%)	3 (2,7%)	36 (97,3%)	1 (2,7%)
Parcial	204 (91,1%)	20 (8,9%)	76 (92,7%)	6 (7,3%)
Protocolo	66 (92,9%)	5 (7,1%)	34 (87,2%)	5 (12,8%)
Overdenture	26 (96,3%)	1 (3,7%)	13 (100%)	0
Total	402	29	159	12

Fonte: Elaborada pelo autor, 2021

Nota-se que a faixa etária em que houve maior perda de implantes nos pacientes hipertensos foi entre 60-64 e acima dos 70 anos (Figura 6). A comparação entre os grupos de sucesso e insucesso em relação à faixa etária nos pacientes hipertensos não mostrou semelhança estatística ($P=0,894$). Quando comparamos a perda de implantes entre os pacientes normotensos e hipertensos em relação à faixa etária encontramos diferença estatística relevante ($P= 0,001$).

FIGURA 6 – Perda de implantes de acordo com a faixa etária



Fonte: Elaborada pelo autor, 2021

4 DISCUSSÃO

Apesar das altas taxas de sucesso com os tratamentos reabilitadores utilizando implantes osseointegráveis, os clínicos e pesquisadores buscam entender como as perdas ocorrem. Diversos fatores podem estar relacionados ao insucesso de um implante tanto na fase inicial como na fase tardia.

Nosso trabalho teve como objetivo investigar 17 anos de atendimento em nível especializado, onde a mesma filosofia de tratamento foi utilizada em todos os casos. Ao investigarmos 602 prontuários observamos que a doença sistêmica mais citada foi a hipertensão. Nestes 17 anos foram utilizadas diferentes marcas de implantes, porém todos com hexágono externo e com a mesma filosofia de tratamento, pela mesma equipe de profissionais.

Entre as possíveis causas que possam ocasionar o fracasso do tratamento implantodôntico, a presença da hipertensão merece um especial destaque, já que sua alta incidência afeta um a cada três adultos no mundo, e esta proporção tende a crescer,^{13,26} torna-se interessante investigar a influência desta condição no tratamento implantodôntico.

A hipertensão é uma condição sistêmica multifatorial, definida por um aumento da resistência vascular periférica ao fluxo sanguíneo, devido à remodelação vascular.^{27,28} Deve-se sempre estar atenta a possibilidade de hipertensão, já que esta é uma doença assintomática, cujo diagnóstico frequentemente é retardado, e a mesma pode aumentar os riscos de hiperglicemia, hiperlipidemia.^{29,30}

A literatura relata que a hipertensão está relacionada à diminuição da densidade mineral óssea (DMO),^{17,19,22,31-35} afetando a regeneração óssea e a qualidade do osso alveolar.^{17,36,37} Os mecanismos que levam a hipertensão a alterar o metabolismo ósseo ainda são desconhecidos, as hipóteses levantadas são que a hipertensão ocasiona aumento da mobilização de cálcio do osso, aumento da excreção de cálcio dos rins, ativação do hormônio da paratireóide, alterações na atividade e diferenciação das células mediadas pela angiotensina II.^{17,38,39-41}

Embora não haja muitos estudos na literatura que demonstrem o impacto da hipertensão na osseointegração de implantes, existem estudos que investigaram a relação da

hipertensão com o reparo ósseo alveolar e tecido ósseo em geral. Como o estudo de Manrique *et al.*⁴² onde fizeram a comparação do reparo alveolar em ratos normotensos e ratos hipertensos, observou-se um aumento gradual da densidade mineral óssea em relação à sequência de dias pós operatórios nos ratos normotensos, sugerindo uma formação óssea significativa e neoformação óssea contínua, enquanto nos alvéolos dos ratos hipertensos a densidade mineral óssea mostrou-se menor, revelando uma menor quantidade de tecido ósseo mineralizado, apresentando alteração do processo de cicatrização alveolar, caracterizada por tecido ósseo imaturo. Bastos *et al.*²⁷ observaram que defeitos críticos em ratos hipertensos tiveram uma menor área óssea trabecular formada em relação aos ratos normotensos²⁷.

Estudos com análises histomorfométrica e imunohistoquímica permitem fazer uma correlação entre o processo de reparo ósseo e a atividade de proteínas importantes para remodelação óssea. As proteínas osteoprotegerina (OPG) e fator nuclear $\kappa\beta$ (RANK e RANKL) regulam a remodelação óssea, a OPG induz a formação óssea e tem capacidade de se ligar a RANKL e bloquear o receptor RANKL/RANK nos pré-osteoclastos, responsáveis por estimular a reabsorção óssea dos osteoclastos, ou seja, a OPG é encarregada pela formação óssea, e a RANKL pela reabsorção, um aumento na secreção de RANKL e diminuição de OPG, ocasionaria em um prejuízo ao reparo ósseo.^{37,43-45} Os osteoblastos produzem OPG e RANKL, secretando ambas as proteínas no início da cicatrização óssea, mantendo o equilíbrio do metabolismo ósseo.^{37,46,47} Estudos que fizeram a comparação destas proteínas presentes no tecido ósseo de ratos normotensos e de ratos hipertensos durante o processo de cicatrização óssea, observaram que os ratos normotensos apresentaram grandezas inversamente proporcionais de OPG e RANKL, já os ratos hipertensos tiveram uma menor marcação de OPG, e maior marcação de RANKL, interferindo no processo de reparo, sugerindo que a hipertensão modula a atividade dos osteoclastos, induz a reabsorção óssea, diminuindo a neoformação óssea e a espessura das trabéculas.^{17,37}

Estes estudos sobre reparo alveolar não são compatíveis com nossos resultados, uma vez que, em nosso estudo tivemos perda de implantes em pacientes hipertensos, porém, não encontramos uma significância estatística relevante $P=(0,958)$. Há na literatura, pesquisas clínicas implantodônticas em que, o fato do paciente ser hipertenso não influenciou no insucesso dos implantes osseointegráveis. Como Khadivi, Anderson e Zarb⁴⁸ em seu estudo retrospectivo composto por 148 pacientes com presença de condição sistêmicas, e 98 pacientes saudáveis, onde 39 deles possuíam cardiopatias, incluindo hipertensão, registrando

um total de falha de implante de 13%, em contrapartida, pacientes saudáveis apresentaram uma porcentagem de falha de 12%, não havendo diferença estatística entre os grupos. Alsaadi *et al.*⁴⁹ observaram em seu estudo retrospectivo, composto por 412 pacientes, e 1514 implantes instalados, que condições sistêmicas, sendo uma delas a hipertensão, não tiveram influência na perda de implantes, assim como em outros estudos retrospectivos de coorte, onde foi analisada a taxa de sobrevivência de implantes, em pacientes com presença de condições sistêmicas, observando que as condições de hipertensão e doença arterial coronariana não estavam relacionadas com taxas de falhas do tratamento implantodôntico.^{12,50,51}

Alguns medicamentos podem alterar o metabolismo ósseo, como é o caso dos anti-hipertensivos.^{23,52} De modo geral os anti-hipertensivos β -bloqueadores inibem os receptores β -2, diminuindo os efeitos catabólicos dos osteoclastos; os bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), acabam por bloquear o sistema renina-angiotensina alterando o equilíbrio da formação óssea.^{23,24}

A angiotensina II é responsável pelo aumento dos níveis de RANKL, da atividade osteoclástica, também tendo efeitos na linhagem osteoblástica, diminuindo a osteogênese por meio do receptor AT1, influenciando no fator de transcrição relacionado ao runt2 (Runx2), e osteocalcina, todos esses fatores acabam por desencadear uma maior reabsorção óssea.^{13,37,51-}
⁵⁶ Com isso, os anti-hipertensivos da classe dos bloqueadores do receptores de angiotensina II, tem despertado interesse por seus possíveis efeitos no metabolismo ósseo. Bloqueadores do receptor de angiotensina II, como a Losartana, foram os medicamentos anti-hipertensivos mais utilizados em nosso estudo (Tabela 2), os anti-hipertensivos pareceram não influenciar na taxa de sucesso dos implantes, já que não encontramos diferença estatística (P=0,939). Como foi observado por Mullinari-Santos *et al.*¹³ em seu estudo que avaliou o reparo do osso alveolar em ratos normotensos, ratos normotensos com administração de Losartana, ratos hipertensos sem administração Losartana, e hipertensos com administração de Losartana, observou-se que o grupo de ratos normotensos com administração da droga tiveram uma marcação de cálcio mais elevada, com altos valores de volume ósseo formado, superfícies mais mineralizadas e com maiores taxas de formação óssea em relação ao outros grupos, concluindo que a Losartana pode melhorar a mineralização óssea em condições fisiológicas normais, mas o mesmo não ocorre na presença da hipertensão. Gealh *et al.*²⁰ também avaliou efeito da Losartana no metabolismo ósseo durante o processo de reparo de enxerto autógeno

em animais normotensos e hipertensos, observando que não houve diferença estatística na marcação de OPG entre os grupos, e que as marcações de RANKL foram maiores nos grupos de animais hipertensos com e sem administração da Losartana, mas sem diferença significativa entre os grupos, e mesmo que os grupo de animais normotensos tratados com losartana e hipertensos tratados com losartana, tenham apresentado uma maior formação óssea em relação aos outros grupos, não houve diferença estatística relevante, indicando que a losartana não tem efeito sob o metabolismo ósseo do ponto de vista clínico.

Em contrapartida, um estudo prospectivo, onde foram instalados 1499 implantes, sendo que, 327 instalados em 142 pacientes que faziam uso de anti-hipertensivos, onde, a taxa de sucesso para o grupo de pacientes usuários de anti-hipertensivo foi de 99,6%, e de pacientes não usuários de anti-hipertensivos de 96,9%, já os pacientes hipertensos que não faziam uso de medicamentos tiveram uma taxa de falha de tratamento de 4,7%, confirmando a hipótese que o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos estavam associados a maiores taxas de sucesso implantodôntico,²³ além disso, há estudos em animais em que se observa um maior contato implante-osso em ratos com tratados com anti-hipertensivos.^{52,57,58} Assim, mais estudos e pesquisas devem ser realizadas a fim de compreender-se melhor os efeitos dos anti-hipertensivos no metabolismo ósseo.

Os índices de sucesso dentro dos grupos de cada tipo de prótese foram analisados comparando hipertensos e normotensos e não mostraram diferenças significantes ($P=0,411$).

Fatores externos como técnica cirúrgica, experiência do cirurgião, trauma oclusal e hábitos de higiene do paciente, também devem ser levados em consideração, uma vez que podem ter grande influência no prognóstico dos implantes.⁵⁹

A idade revelou-se um fator influente na perda de implantes, já que encontramos uma maior taxa de insucesso em pacientes acima dos 50 anos, sendo que a maioria das perdas ocorreram em pacientes maiores de 70 anos. A literatura comprova nossos resultados, evidenciando que pacientes acima dos 40 anos apresentam duas vezes mais chances de terem perda do implante, onde estudos de coorte foram realizados, e os resultados obtidos foram que o aumento da idade é diretamente proporcional ao risco de perda de implantes, principalmente em pacientes nas faixas de etária de 60 a 79 anos,^{14,31,50,59,60} como foi notado neste presente estudo. Já quando comparamos as taxas de perda dentro das faixas etárias não parece ser um fator decisivo de perda ($P=0,894$).

As limitações deste estudo incluem falta de informações relacionadas aos pacientes como eficácia da higiene oral, classificação da pressão arterial e o grau de controle da hipertensão.

Este estudo investigou o possível impacto da hipertensão no insucesso do tratamento implantodôntico, visando alcançar resultados mais previsíveis para este tratamento. Aparentemente, a presença hipertensão e utilização de medicamentos anti-hipertensivos não se revelaram ser uma contra indicação à instalação de implantes, a julgar pela taxa de sucesso dos implantes observada neste estudo. Entretanto, nossos resultados devem ser interpretados com cautela, mais estudos são necessários para avaliar o real impacto da hipertensão e seus medicamentos no resultado das reabilitações implantossuportadas.

Neste estudo, a presença de hipertensão, assim como o uso de anti-hipertensivos, não foram associados ao insucesso dos implantes osseointegrados.

REFERÊNCIAS

1. KRISAM, J.*et al.* Factors affecting the early failure of implants placed in a dental practice with a specialization in implantology—a retrospective study. **BMC Oral Health**, v. 19, n. 1, p. 208, 2019.
2. HAAG, D. G. *et al.* Oral conditions and health-related quality of life: a systematic review. **Journal of Dental Research**, v. 96, n. 8, p. 864-874, 2017.
3. JOHN, M. T. *et al.* Demographic factors, denture status and oral health related quality of life. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 32, n. 2, p. 125-132, 2004.
4. CHRCANOVIC, B. R. *et al.* Factors influencing early dental implant failures. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 9, p. 995-1002, 2016.
5. ZUPNIK, J.*et al.* Factors associated with dental implant survival: a 4 year retrospective analysis. **Journal of Periodontology**, v. 82, n. 10, p. 1390-1395, 2011.
6. ADELL, R.*et al.* A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 5, n. 4, p. 347-359, 1990.
7. BUSER, D.*et al.* Long term evaluation of non submerged ITI implants. Part 1: 8 year life table analysis of a prospective multi center study with 2359 implants. **Clinical Oral Implants Research**, v. 8, n. 3, p. 161-172, 1997.
8. CHRCANOVIC, B. R.; ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. Reasons for failures of oral implants. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 41, n. 6, p. 443-476, 2014.
9. ALSAADI, G.*et al.* Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 1, p. 51-57, 2008.
10. ESPOSITO, M.*et al.* Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants.(II). Etiopathogenesis. **European Journal of Oral Sciences**, v. 106, n. 3, p. 721, 1998.
11. ESPOSITO, M.*et al.* Histopathologic observations on early oral implant failures. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 14, n. 6, p. 798-810, 1999.
12. ALSAADI, G.*et al.* Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 34, n. 7, p. 610-617, 2007.

13. MULINARI-SANTOS, G.*et al.* Losartan improves alveolar bone dynamics in normotensive rats but not in hypertensive rats. **Journal of Applied Oral Science**, v. 27, p. e20180574, 2019.
14. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks**. Geneva: WHO, 2009.
15. ONG, K. L.*et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. **Hypertension**, v. 49, n. 1, p. 69-75, 2007.
16. MCCARRON, D. A. *et al.* Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. **Hypertension**, v. 3, n. 3, p. 1162, 1981.
17. BASTOS, M. F.*et al.* Hypertension may affect tooth supporting alveolar bone quality: a study in rats. **Journal of Periodontology**, v. 81, n. 7, p. 1075-1083, 2010.
18. AFGHANI, A.; GORAN, M. I. Lower bone mineral content in hypertensive compared with normotensive overweight Latino children and adolescents. **American Journal of Hypertension**, v. 20, n. 2, p. 190-196, 2007.
19. VESTERGAARD, P.; REJNMARK, L.; MOSEKILDE, L. Hypertension is a risk factor for fractures. **Calcified Tissue International**, v. 84, n. 2, p. 103-111, 2009.
20. GEALH, W. C.*et al.* Healing process of autogenous bone graft in spontaneously hypertensive rats treated with losartan: an immunohistochemical and histomorphometric study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 12, p. 2569-2581, 2014.
21. BROWNER, W. S. *et al.* Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. **The Lancet**, v. 338, n. 8763, p. 355-358, 1991.
22. CAPPUCCIO, F. P. *et al.* High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. **The Lancet**, v. 354, n. 9183, p. 971-975, 1999.
23. WU, X.*et al.* Antihypertensive medications and the survival rate of osseointegrated dental implants: a cohort study. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**, v. 18, n. 6, p. 1171-1182, 2016.
24. TAKEDA, S.*et al.* Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. **Cell**, v. 111, n. 3, p. 305-317, 2002.
25. WORLD MEDICAL ASSOCIATION *et al.* World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. **Jama**, v. 310, n. 20, p. 2119-2194, 2013.
26. KEARNEY, P. M. *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **The Lancet**, v. 365, n. 9455, p. 217-223, 2005.

27. BASTOS, M. F.*et al.* Trabecular bone area and bone healing in spontaneously hypertensive rats: a histometric study. **Brazilian Oral Research**, v. 24, n. 2, p. 170-176, 2010.
28. VIRDIS, A.*et al.* Endothelial function assessment in complicated hypertension. **Current Pharmaceutical Design**, v. 14, n. 18, p. 1761-1770, 2008.
29. CHIN, V. K. L.; SHINAGAWA, A.; NACLERIO-HOMEM, M. G. Bone healing of mandibular critical-size defects in spontaneously hypertensive rats. **Brazilian Oral Research**, v. 27, n. 5, p. 423-430, 2013.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2012**. Geneva: WHO, 2012.
31. JOHNSON, R. J. *et al.* Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. **Journal of Hypertension**, v. 26, n. 3, p. 381, 2008.
32. IZAWA, Y.*et al.* Bone disorders in spontaneously hypertensive rat. **Calcified Tissue International**, v. 37, n. 6, p. 605-607, 1985.
33. LIANG, H.*et al.* Aging and ovariectomy related skeletal changes in spontaneously hypertensive rats. **The Anatomical Record**, v. 249, n. 2, p. 173-180, 1997.
34. WRIGHT, G. L.; DEMOSS, D. Evidence for dramatically increased bone turnover in spontaneously hypertensive rats. **Metabolism**, v. 49, n. 9, p. 1130-1133, 2000.
35. GOTOH, M.*et al.* High blood pressure, bone-mineral loss and insulin resistance in women. **Hypertension Research**, v. 28, n. 7, p. 565-570, 2005.
36. MULINARI-SANTOS, G.*et al.* Losartan reverses impaired osseointegration in spontaneously hypertensive rats. **Clinical Oral Implants Research**, v. 29, n. 11, p. 1126-1134, 2018.
37. MANRIQUE, N.*et al.* Hypertension modifies OPG, RANK, and RANKL expression during the dental socket bone healing process in spontaneously hypertensive rats. **Clinical Oral Investigations**, v. 19, n. 6, p. 1319-1327, 2015.
38. MCCARRON, D. A. *et al.* Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. **Hypertension**, v. 2, n. 2, p. 162-168, 1980.
39. STRAZZULLO, P. *et al.* Characteristics of the association between salt intake and blood pressure in a sample of male working population in southern Italy. **European Heart Journal**, v. 4, n. 9, p. 608-613, 1983.
40. YOUNG, E. W.; MCCARRON, D. A.; MORRIS, C. D. Calcium regulating hormones in essential hypertension: importance of gender. **American Journal of Hypertension**, v. 3, n. 8, p. 161S-166S, 1990.

41. NAKAGAMI, H.; MORISHITA, R. Hormones and osteoporosis update: effect of angiotensin II on bone metabolism. **Clinical Calcium**, v. 19, n. 7, p. 997-1002, 2009.
42. MANRIQUE, N.*et al.* Alveolar bone healing process in spontaneously hypertensive rats (SHR): a radiographic densitometry study. **Journal of Applied Oral Science**, v. 20, n. 2, p. 218-221, 2012.
43. COHEN JÚNIOR, M. M. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 140, n. 23, p. 2646-2706, 2006.
44. KATAGIRI, T.; TAKAHASHI, N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. **Oral Diseases**, v. 8, n. 3, p. 147-159, 2002.
45. LUVIZUTO, E.R.*et al.* Osteocalcin immunolabeling during the alveolar healing process in ovariectomized rats treated with estrogen or raloxifene. **Bone**, v. 46, n. 4, p. 1021-1029, 2010.
46. HSIEH, Y. D.; DEVLIN, H.; MCCORD, F. The effect of ovariectomy on the healing tooth socket of the rat. **Archives of Oral Biology**, v. 40, n. 6, p. 529-531, 1995.
47. SHIMIZU, M.*et al.* Bone wound healing after maxillary molar extraction in ovariectomized aged rats: quantitative backscattered electron image analysis. **The Anatomical Record**, v. 259, n. 1, p. 76-85, 2000.
48. KHADIVI, V.; ANDERSON, J.; ZARB, G. A. Cardiovascular disease and treatment outcomes with osseointegration surgery. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 81, n. 5, p. 533-536, 1999.
49. ALSAADI, G.*et al.* Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. **Clinical Oral Implants Research**, v. 19, n. 7, p. 670-676, 2008.
50. MOY, P. K. *et al.* Dental implant failure rates and associated risk factors. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 20, n. 4, p. 569-577, 2005.
51. CHRCANOVIC, B. R.; ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. Smoking and dental implants: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Dentistry**, v. 43, n. 5, p. 487-498, 2015.
52. SEKI, K.*et al.* Influence of antihypertensive medications on the clinical parameters of anodized dental implants: a retrospective cohort study. **International Journal of Implant Dentistry**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2020.
53. VICKERS, N. J. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? **Current Biology**, v. 27, n. 14, p. R713-R715, 2017.

54. SHIMIZU, H.*et al.* Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 7, p. 2465-2475, 2008.
55. NAKAI, K.*et al.* Angiotensin II suppresses osteoblastic differentiation and mineralized nodule formation via AT1 receptor in ROS17/2.8 cells. **Archives of Medical Science: AMS**, v. 11, n. 3, p. 628, 2015.
56. NAKAI, K.*et al.* Angiotensin II induces the production of MMP-3 and MMP-13 through the MAPK signaling pathways via the AT1 receptor in osteoblasts. **Biochimie**, v. 95, n. 4, p. 922-933, 2013.
57. BASTOS, M. F.*et al.* Effects of lercanidipine on bone density and bone repair in spontaneously hypertensive rats. **ImplantDentistry**, v. 22, n. 1, p. 49-54, 2013.
58. CHRCANOVIC, B. R.*et al.* Intake of proton pump inhibitors is associated with an increased risk of dental implant failure. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 32, n. 5, p. 1097–1102, 2017.
59. NEVES, J.*et al.* Risk factors for implant failure and periimplant pathology in systemic compromised patients. **Journal of Prosthodontics**, v. 27, n. 5, p. 409-415, 2018.
60. MANOR, Y.*et al.* Characteristics of early versus late implant failure: a retrospective study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 12, p. 2649-2652, 2009.

ANEXOS

ANEXO A- Comitê de Ética

UNESP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA-CAMPUS DE ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"												
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA												
Título da Pesquisa: Avaliação da relação da perda de implantes osseointegráveis em pacientes com condições sistêmicas pré ocorrentes. Um estudo retrospectivo.												
Pesquisador: KAREN RAWEN TONINI												
Área Temática:												
Versão: 1												
CAAE: 37546620.4.0000.5420												
Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - UNESP												
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio												
DADOS DO PARECER												
Número do Parecer: 4.294.463												
Apresentação do Projeto:												
<p>Atualmente, mesmo com o avanço da prevenção da saúde bucal, a busca pelo restabelecimento do elemento dentário devido a perda, ainda é uma realidade constante. É conhecida a alta taxa de sucesso no tratamento com implantes osseointegrados para a reposição do elemento dentário, no entanto, falhas ainda são relatadas. Mesmo que não haja um consenso de como problemas gerais de saúde possam afetar as fases iniciais da osseointegração, a literatura relata que tais falhas possam ser acometidas devido a condições sistêmicas preexistentes nos pacientes, havendo também estudos em que se observou prejuízo no metabolismo ósseo devido a utilização de medicamentos para tratamento de diversas condições sistêmicas. Com isso o objetivo deste estudo é relacionar doenças sistêmicas e medicamentos usados para tratar tais condições com o insucesso dos implantes osseointegrados. O estudo será baseado na análise retrospectiva dos dados de prontuários de pacientes atendidos no Núcleo de Educação Continuada – NEC na cidade de Araçatuba, São Paulo. Como critério de inclusão os prontuários devem ser de pacientes que receberam</p>												
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>Endereço: JOSE BONIFACIO 1193</td> <td>CEP: 16.015-050</td> </tr> <tr> <td>Bairro: VILA MENDONCA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: ARACATUBA</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (18)3636-3200</td> <td>Fax: (18)3636-3332</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br</td> </tr> </table>			Endereço: JOSE BONIFACIO 1193	CEP: 16.015-050	Bairro: VILA MENDONCA		UF: SP	Município: ARACATUBA	Telefone: (18)3636-3200	Fax: (18)3636-3332		E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br
Endereço: JOSE BONIFACIO 1193	CEP: 16.015-050											
Bairro: VILA MENDONCA												
UF: SP	Município: ARACATUBA											
Telefone: (18)3636-3200	Fax: (18)3636-3332											
	E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br											

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 4.294.463

tratamento odontológico de reabilitação bucal pela instalação de implantes osseointegrados, e estarem preenchidos corretamente; o paciente deverá ter finalizado o tratamento por no mínimo 6 meses. As variáveis deste estudo serão as informações contidas nas fichas de anamnese, como: dados demográficos do paciente (gênero e idade), informações sobre a saúde (histórico de bruxismo, alergias, tabagismo, doenças sistêmicas passadas e atuais e medicamentos em uso) e dados sobre os implantes (número de implantes instalados e perdidos, marca do implante, início do tratamento, necessidade de enxerto ósseo e tipo de prótese confeccionada. O teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher serão utilizados para investigar possíveis associações entre o gênero, faixa etária, presença de condição sistêmica, uso de medicamento e tipo de prótese com a condição da perda de implante. Os testes serão realizados com nível de significância de $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

A hipótese é de que algumas doenças sistêmicas podem predispor a perda de implantes osseointegrados nos tratamentos de reabilitação tanto na fase inicial do reparo quanto na fase tardia.

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo é relacionar doenças sistêmicas e medicamentos usados para tratar essas condições com o insucesso dos implantes osseointegrados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O estudo oferece risco mínimo aos participantes da pesquisa.

Benefícios:

Esperamos que este estudo resulte em informações importantes sobre como prevenir o insucesso no tratamento com implantes dentários osseointegrados em pacientes com alterações sistêmicas, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa estimular o desenvolvimento de técnicas que diminuam o risco da falha no tratamento de implantes

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 4.294.463

dentários osseointegráveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto científico dentro das normas da CONEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Não havendo pendências, o CEP propõe a aprovação do projeto de pesquisa salientando que, de acordo com a Resolução 466 CNS de 12/12/2012 (título X, seção X.1., art. 3, item b, e, título XI, seção XI.2., item d), há necessidade de apresentação de relatórios semestrais, devendo o primeiro relatório ser enviado até 15/03/2021. O CEP reitera a necessidade de entrega de uma via (não cópia) do TCLE ao sujeito participante da pesquisa e solicita ao pesquisador responsável leitura da carta circular 003/2011 CONEP/CNS antes do início do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1613046.pdf	24/08/2020 13:01:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.pdf	24/08/2020 10:20:19	KAREN RAWEN TONINI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	24/08/2020 10:18:02	KAREN RAWEN TONINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/08/2020 11:27:38	KAREN RAWEN TONINI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracaoinstituicao.pdf	17/08/2020 11:27:21	KAREN RAWEN TONINI	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	17/08/2020	KAREN RAWEN	Aceito

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONCA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 4.294.463

Cronograma	cronograma.pdf	11:10:38	TONINI	Aceito
------------	----------------	----------	--------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACATUBA, 23 de Setembro de 2020

Aldiéris Alves Pesqueira

Assinado por:
Aldiéris Alves Pesqueira
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONCA CEP: 16.015-050
UF: SP Município: ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 Fax: (18)3636-3332 E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

ANEXO B – STROBE Check List

	Item No	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	2
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	11,12
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	17
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	17
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	19
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	19
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	19
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	19
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	19
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	19
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	19

Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	20
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	
		(c) Explain how missing data were addressed	20
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	
		<i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	
		<i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			Page
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	21,23,24,25
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	21
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	21,22,23,24,25
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
		(c) (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	21,22,23,24,25
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	20,21,22,23,24,25
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	20,22,23,24
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute	

risk for a meaningful time period

Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	26
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	30
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	26
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	26,27,28,29,30
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	