

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/02/2024.



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

**Bianca Rafaeli Piovezan**

***Avaliação da influência da Coenzima Q10  
sobre o processo de reparo periimplantar de  
implantes instalados em tíbias de ratos  
expostos ou não à nicotina***

ARAÇATUBA – SP  
2022

**Bianca Rafaeli Piovezan**

***Avaliação da influência da Coenzima Q10  
sobre o processo de reparo periimplantar de  
implantes instalados em tíbias de ratos  
expostos ou não à nicotina***

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, para a obtenção do Título de Mestre em Odontologia (Área de Periodontia).

Orientador: Prof. Dr. Juliano Milanezi de Almeida

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

P662a Piovezan, Bianca Rafaeli.  
Avaliação da influência da Coenzima Q10 sobre o processo de reparo periimplantar de implantes instalados em tíbias de ratos expostos ou não à nicotina / Bianca Rafaeli Piovezan. – Araçatuba, 2022  
47 f. : il.; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba  
Orientador: Prof. Juliano Milanezi de Almeida.

1. Nicotina 2. Reparo 3. Coenzimas I.T.

Black D64  
CDD 617.64

Ana Claudia M. Grieger Manzatti CRB-8/6315

## *À Deus*

*Neste momento ofereço esta conquista à Deus, pois nos momentos mais difíceis, momentos pelos quais as pessoas ao redor não conseguiam ajudar, o Senhor me deu forças para continuar e forneceu anjos para me acompanhar durante essa jornada.*

*“Deus obrigado por iluminar o meu caminho. Minha vida tem sido marcada por realizações diárias, que às vezes não dou o devido valor, mas eu sei que a graça de Deus se faz presente em todos os momentos da minha vida.”*

## *Aos Meus Pais*

À minha mãe *Ana*, ao meu pai *Evandro*.

*Ambos são exemplos de superação, amor e amizade para mim. Se não fosse pelo suporte, carinho e atenção que me forneceram em todos esses anos nada disso seria possível. Essa jornada nos uniu ainda mais.*

*Todos os dias em direção à Fernando Prestes eu me sentia alegre pela possibilidade de estar com vocês e a cada despedida era um pedaço de mim que ficava em casa. Nem eu sei o quanto vocês abdicaram de suas vidas para que eu esteja aqui hoje.*

*Vocês são e sempre serão meus maiores exemplos, meus ídolos.*

*Independente de qualquer conquista, a maior delas é poder ser sua filha e ter herdado seus princípios.*

*Minha eterna gratidão. Amo vocês.*

## Aos Meus Familiares

À *Dra. Camila Frare Ravazzi.*

*Eu não tenho palavras para agradecer o seu incentivo a esta profissão e o quanto você acreditou e acredita em mim. Obrigada pela sua influência nesta mulher que estou me tornando.*

Aos meus *Avós e Bisavós.*

*Eles foram aqueles que realmente sofreram e que batalharam por uma filosofia de família. Jamais me esquecerei das minhas raízes, daqueles que me pegaram no colo e ao mesmo tempo que me educavam, me deixavam viver e deixar meus pais loucos.*

*Às minhas avós **Rosângela** e **Iraci** sempre presentes, mesmo distantes, e realizando orações.*

*Ao meu avô de coração, **Juvenal**, desde sempre tenho orgulho de ser sua neta.*

*Aos meus eternos anjos, meu avô **Waldomiro**, meu bisavô **Oziride** e minha bisavô **Ruth**. Ah, que sorte a minha ter convivido com vocês! Suas partidas repentinas me abalaram. Sou eternamente grata aos anos que passamos juntos. Espero que estejam orgulhosos.*

Ao meu namorado, *Augusto.*

*Tive muita sorte nestes anos ao seu lado. Obrigada por ser meu companheiro e sempre me proporcionar tranquilidade, estar ao meu lado nos momentos mais difíceis. Ouvir meus desabafos todos os dias dessa jornada ao telefone. Faremos a vida acontecer!*

Aos meus *Tios e Primos.*

*Agradeço pelo carinho e palavras de incentivo durante toda essa jornada.*

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

*Ao meu orientador Prof. Dr. Juliano Milanezi de Almeida, mais do que um professor e orientador, o senhor sempre se propôs a ser um amigo. Gostaria de agradecer a oportunidade de entrar na pós graduação, a paciência em todos momentos difíceis e a disposição de sempre ajudar, não só a mim, mas como a todos seus orientados. Gostaria de agradecer por ouvir meus desabaços e loucuras. Eu sei que o senhor se preocupa com nosso futuro e quer que estejamos bem, independente do lugar onde estivermos. Eu poderia estar agradecendo nesse momento por todos seus ensinamentos e ajuda, mas o senhor já sabe que somos todos gratos. Então eu prefiro agradecer a pessoa Juliano Milanezi de Almeida, que deixa seus momentos de alegria com seus entes queridos para nos ajudar a enfrentar nossas batalhas diárias. Eu tenho muito orgulho de ter sido sua orientada e pretendo continuar sendo.*

*Ao Prof. Dr. Edilson Ervolino agradeço por todos ensinamentos, pela paciência e carinho que o senhor tem com alunos. O senhor é um profissional extremamente dedicado com tudo que participa dentro da instituição, demonstrando uma relação de amor pela profissão que passou a ser exemplo para mim. Muito obrigado pela oportunidade, atenção e disponibilidade.*

*Ao Prof. Dr. Francisley Ávila Souza,*

*O senhor sempre teve muito carinho e esteve à disposição dos alunos do Prof. Juliano. Muito obrigado pela convivência e ensinamentos durante essa caminhada.*

*“Feliz é aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina” (Cora Coralina)*

Ao amigo *David Jonhatan Rodrigues Gusman!* Eu não tenho nem palavras para te agradecer. Você está presente em minha vida desde a iniciação científica e me ensinou tanto; teve tanta paciência; sempre se fez presente e proativo. Me espelho em você e na sua dedicação.

Ao amigo *Henrique Rinaldi Matheus*, agradeço por todos os momentos de companheirismo, eu não tenho palavras para agradecer o quanto você ajuda, não só a mim, mas a todos os outros. Você é um exemplo maravilhoso de pessoa, profissional e de pós graduando. Obrigada por acreditar em mim mesmo quando nem eu mesmo acreditaria que pudesse conseguir.

Ao amigo *Luiz Guilherme Fiorin*, agradeço pela amizade, você é um menino excepcional, com uma personalidade singular e cada dia que passa é uma surpresa nova com você. Te desejo todo sucesso e muita sorte. Obrigada por ouvir minhas paranoias, e se fazer disposto sempre.

À todos os alunos de iniciação científica, em especial à *Giovanna Zancan Cattarin*, quem tive o privilégio de acompanhar mais de perto. Agradeço pelos momentos que precisei e vocês sempre estiveram disponíveis para ajudar. Sou muito grato por esse companheirismo e desejo tudo de melhor à vocês, sempre que precisarem estarei aqui.

Aos queridos amigos da pós graduação, *Elisa, Otávio, Halef, Juliana e Lara*, agradeço pelo carinho, longas conversas, agradável convívio, por estarem sempre prontos a ajudar, a dividir as tristezas e angústias, além de multiplicar a alegria.

À todos os professores do mestrado,

Vocês foram importantes e contribuíram muito em todo meu aprendizado e caminhada durante estes anos.

*À todos os colegas do mestrado,*

*Agradeço pela oportunidade de conhecer pessoas maravilhosas e pela amizade criada neste período.*

## AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, nas pessoas do Diretor Prof. **Glauco Issamu Miyahara**, e do senhor Vice-Diretor **Prof. Alberto Carlos Botazzo** Delbempor proporcionar a realização desta pesquisa e pelos anos de pós-graduação e crescimento profissional.

A coordenação do Curso de Pós-Graduação em Odontologia, na pessoa do **Prof. Dr. Wirley Gonçalves Assunção**.

Aos Funcionários e ex-funcionários do Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada – obrigado pela ajuda e disposição.

A todos os funcionários e estimados amigos da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, pela atenção e eficiência com que sempre me atenderam.

Aos funcionários da seção de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, pelo excelente trabalho, atenção dispensada, grande disposição em atender e ótimo relacionamento.

Aos funcionários e professores do Departamento de Ciências Básicas, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, por sempre me acolherem tão bem.

Aos professores da Pós Graduação da Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – UNESP, pelos ensinamentos durante todo o decorrer do curso.

**Aos pacientes**, que nos depositando confiança, deram-nos a oportunidade de aprender.

Finalmente, agradeço à **Deus**, ser superior, por ter me concedido essa oportunidade e ter colocado todos esses anjos em meu caminho.

**OBRIGADA!**

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é se não uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.*

*(Madre Teresa de Calcutá)*

PIOVEZAN, B. R. **Avaliação da influência da Coenzima Q10 sobre o processo de reparo peri-implantar de implantes instalados em tíbias de ratos expostos ou não à nicotina.** f. 2022. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

## RESUMO

O propósito do presente estudo foi avaliar a influência da Coenzima Q10 (CoQ10) no reparo periimplantar em implantes instalados em tíbias de ratos modificados sistemicamente ou não pela nicotina. Oitenta ratos machos (Wistar), foram divididos em quatro grupos (n=20). No dia 0 os animais receberam um implante (4 x 2,2mm – SLA) na metáfise proximal das tíbias direita e esquerda. Nos 30 dias que antecedem o procedimento cirúrgico e nos 28 que o sucedem, os animais receberam duas injeções subcutâneas diárias de 3mg/kg de hemissulfato de nicotina ou solução salina na região dorsal, com 12 horas de intervalo entre elas. Logo após à cirurgia, o protocolo se constituiu na administração via gavagem gástrica de 1 ml de glicerina vegetal, ou suplementação diária com 120 mg de CoQ10, ambos até o final do experimento. **SS (SHAM):** o protocolo de aplicação utilizado foi o de solução salina subcutânea, e os animais receberam gavagem gástrica diária de 1 ml de glicerina vegetal. **SS-CoQ10:** o protocolo de aplicação utilizado foi o de solução salina subcutânea e, como suplementação, receberam 120 mg de Coenzima Q10 via gavagem gástrica. **NIC:** o protocolo de aplicação utilizado foi o de nicotina, e os animais receberam gavagem gástrica diária de 1 ml de glicerina vegetal. **NIC-CoQ10:** o protocolo de aplicação utilizado foi o de nicotina e, como suplementação, os animais receberam 120 mg de CoQ10 via gavagem gástrica. As eutanásias foram aos 7 e 28 dias pós-operatórios. As peças coletadas foram processadas com desmineralização para as análises histológica, histométrica (PTON) e imunoistoquímica para detecção de BMP/2, OCN e TRAP; e sem desmineralização para análise da área do contato direto osso/implante (BIC). Após análise de normalidade e homocedasticidade, os dados foram submetidos aos testes mais adequados com significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ). Com relação ao contato osso implante, o grupo SS, SS-Q10 e NIC-

Q10, apresentaram maior BIC em todos os períodos experimentais quando comparado com o grupo NIC. Os grupos SS, SS-Q10 e NIC-Q10 apresentaram também maior PTON em todos os períodos experimentais quando comparado com o grupo NIC. A análise histológica dos tecidos periimplantares mostrou que o grupo NIC-Q10 apresentou características histológicas que se mostraram similares ao grupo controle, no entanto, com maior quantidade de tecido ósseo periimplantar e menor quantidade de tecido conjuntivo. Nos padrões de marcação imunohistoquímica, quando comparado ao grupo SS, o grupo NIC-Q10 apresentou menor imunomarcação para e OCN, menor marcação para TRAP e não houve diferenças quanto a marcação de BMP2. Dentro dos limites do presente estudo, pode-se concluir que a Coenzima Q10 exerceu uma influência positiva na remodelação óssea periimplantar em implantes osseointegrados.

**Palavras-chave:** Nicotina. Reparo. Coenzima.

PIOVEZAN, B. R. **Evaluation of the influence of Coenzyme Q10 on the periimplant repair processo of implants installed in the tíbias of rats exposed or not to nicotine.** f. 2022. Disserta o (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

### ABSTRACT

The purpose of the presente study was to evaluate the influence of Coenzyme Q10 (CoQ10) on periimplant repair in implants installed in the t bia of rats modiflicated sistemically or not by nicotine. Eighty male rats (Wistar) were divided into four groups(n=20). On day 0 the animals received na implant (4x2,2mm-SLA) in the proximal metaphasys of the right and left tíbias. In the 30 days preceding the surgical procedure and the 28 days following it, the animals received two daily subcutaneous injections of 3 mg/kg of nicotine hemissulfate or saline solution in the dorsal region, with a 12-hour interval between them. Soon after surgery, the protocol consisted of the administration via gastric gavage of 1ml of vegetable glycerin, or daily supplementation with 120 mg of CoQ10, both until the endo f of the experiment. SS (SHAM): the application protocol used was subcutaneous saline solution, and the animals received daily gastric gavage of 1 ml of vegetal glycerin. SS-CoQ10: the application protocol used was subcutaneous saline solution and, as a supplement, they received 120 mg of Coenzyme Q10 via gastric gavage. NIC: the application protocol used was nicotine, and the animals received daily gastric gavage of 1 ml of vegetable glycerin. NIC-CoQ10: the application protocol used was nicotine and, as a supplement, the animals received 120 mg of CoQ10 via gastric gavage. Euthanasias were performed at 7 and 28 days after surgery. The colleted pieces were processed with desmineralization for histological analysis, área of neofomad bone tissue, histomorfometric analysis (PTON) and immunohistochemistry for the detection of BMP2, OCN and TRAP; and without desmineralization for direct bone/implant contat (BIC) analysis. Regarding bon -implant contact, the SS, SS-Q10 and NIC-Q10 groups showed higher BIC in all experimental periods When compared to the NIC group. The histological analysis of the periimplant tissues

showed that the NIC-Q10 group presented histological characteristics that were similar to the control group, however, with a greater amount of periimplant bone tissue and less connective tissue. In immunohistochemical staining patterns, when compared to the SS group, the NIC-Q10 group showed lower immunostaining for and OCN, lower staining for TRAP and there were no differences regarding BMP2 staining. Within the limits of the present study, it can be concluded that Coenzyme Q10 exerted a positive influence on periimplant bone remodeling in osseointegrated implants.

**Keywords:** Nicotine. Repair. Coenzyme.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Distribuição dos grupos experimentais e períodos de eutanásia	25
---	----

---

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Linha do tempo: administração de medicamentos e períodos de eutanásia.	26
Figura 2. Porcentagem de contato osso/implante (COI).	31
Figura 3. Porcentagem de tecido ósseo neoformado e características histológicas (PTON).	33
Figura 4. Padrão de imunomarcção de OCN nos tecidos periimplantares.	35
Figura 5. Padrão de imunomarcção de BMP2 nos tecidos periimplantares.	39
Figura 6. Padrão de imunomarcção de TRAP nos tecidos periimplantares.	41

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CoQ10 – Coenzima Q10

BIC – Bone/Implant Contact

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

MMP-1 – Metaloproteinase 1

MMP-2 – Metaloproteinase 2

MMP-9 – Metaloproteinase 9

RANKL – NF Kappa  $\beta$  Ligante

RANK - NF Kappa  $\beta$

OPG – Osteoprotegerina

BMP2 – Proteína Óssea Morfogenética

TRAP – Tartarate-Resistant Acid Phosphatase

NIC – Nicotina

SS – Solução Salina

HRP – Peroxidase Raiz Forte

DAB – Tetracloridrato de Diaminobenzina

HE – Hematoxilina & Eosina

CEUA – Comitê de ética no Uso de Animais

COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

PTON – Porcentagem de Tecido ósseo Neoformado

COI- Contato Osso/Implante

---

**SUMÁRIO**

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVO	23
2.1 Objetivos Gerais	23
2.2 Objetivos Específicos	23
3 MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1 Animais	24
3.2 Cálculo Amostral	24
3.3 Grupos Experimentais e Tratamentos	25
3.4 Períodos experimentais	25
3.5 Linha do Tempo	26
3.6 Protocolos experimentais	26
3.6.1 Protocolo de administração de nicotina ou solução de cloreto de sódio	27
3.6.2 Sedação e Anestesia	27
3.6.3 Protocolo de instalação dos implantes e grupos experimentais	28
3.6.4 Preparo e administração da Coenzima Q10	28
3.7 Processamentos laboratoriais	29
3.7.1 Processamento histológico sem desmineralização	29
3.7.2 Processamento histológico com desmineralização	29
3.7.3 Processamento imunohistoquímico	29
3.8 Análise dos resultados	30
3.8.1 Análise histométrica de contato direto osso/implante	30
3.8.2 Análise histométrica da área de tecido ósseo neoformado	31
3.8.3 Análise histológica	31
3.8.4 Análise imunohistoquímica	31
3.8.5 Análise estatística dos dados	31
4 RESULTADOS	32
4.1 Análise do contato osso/implante (COI)	32
4.2 Análise de Porcentagem de tecido ósseo neoformado (PTON)	34
4.3 Análise histológica dos tecidos periimplantares	36
4.4 Análise imunohistoquímica	36
4.5 Análise imunohistoquímica dos tecidos periimplantares (OCN)	36
4.6 Análise imunohistoquímica dos tecidos periimplantares (BMP2)	38

---

4.7 Análise imunohistoquímica dos tecidos periimplantares (TRAP)	40
5 DISCUSSÃO	43
6 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXOS	55

## 1 INTRODUÇÃO\*

A reabilitação protética dentária é crucial, pois a localização e o número de dentes perdidos é um importante fator que afeta a qualidade de vida (Cattoni, Tetè, Uccioli, Manazza, Gastaldi, & Perani, 2020)<sup>1</sup>. Dentre as diferentes formas de reabilitação oral, o implante é considerado a melhor opção atualmente, proporcionando maior retenção, suporte, estabilidade e eficiência mastigatória, além de conforto e satisfação ao paciente (Bellia, Audenino, Ceruti, & Bassi, 2020; Hosseini, Worsaae, Gotfredsen, 2019)<sup>2,3</sup> se comparado aos outros tipos de próteses; e alta taxa de sucesso (Hasanoglu Erbasar, Hocaoglu, & Erbasar, 2019)<sup>4</sup>, apresentando, aproximadamente, 89% a 96% em um período de 10 anos, em diferentes sistemas de implantes dentários (Howe, Keys, & Richards, 2019; Rismanchian, Bajoghli, Mostajeran, Fazel, & Eshkevari, 2009)<sup>5,6</sup>. No entanto, apesar de todos os benefícios da reabilitação com esses dispositivos, podem haver falhas (Hasanoglu., Hocaoglu, & Erbasar 2019; Franchi, Bacchelli, Martini, Pasquale, Orsini, Ottani, Fini, Giavaresi, Giardino, & Ruggeri 2004)<sup>4,7</sup>. Diferentes condições podem interferir no equilíbrio do reparo implantar, tais como o tipo de tratamento da superfície (Franchi, Bacchelli, Martini, Pasquale, Orsini, Ottani, Fini, Giavaresi, Giardino, & Ruggeri 2004)<sup>7</sup>, diâmetro do implante e a qualidade do tecido ósseo do leito receptor (Brink, Meraw, & Sarment 2007)<sup>8</sup>. Além do mais, condições sistêmicas desfavoráveis como o diabetes (Siqueira, Cavalher-Machado, Arana-Chavez, & Sannomiya 2003)<sup>9</sup>, osteoporose (Keller, & Steiger 2004)<sup>10</sup>, imunossupressão (Duarte, Nogueira Filho, Sallum, de Toledo, Sallum, & Nociti Júnior 2001; Sakakura, Marcantonio, Wenzel, & Scaf, 2007)<sup>11,12</sup>, corticóide (Fujimoto, Niimi, Sawai, & Ueda 1998)<sup>13</sup>, cigarro (Ma, Zwahlen, Zheng, & Sham 2011)<sup>14</sup>, o tratamento de lesões cancerígenas (Nack, Raguse, Stricker, Nelson, & Nahles 2015; Al-Mahalawy, Marei, Abuhashish, Alhawaj, Alrefae, & Al-Jandan 2016; Javed, Rahman, & Romanos 2019)<sup>15,16,18</sup> e processos redox eletroquímicos que ocorrem em suas superfícies metálicas (Tang, Chen, Yan, Shen, Wang, Weng, Wu, Xie, Shao, Yang, & Shen, 2020; Hameister, Kaur, Dheen, Lohma, & Singh, 2020)<sup>17,19</sup>. Recentemente, foi relatado que os processos redox eletroquímicos que ocorrem nas superfícies dos implantes biocompatíveis têm um efeito profundo nos tecidos locais ao redor desses dispositivos periimplantes e intensificando a sua resposta inflamatória, sendo as reações de estresse oxidativo a

---

\* Normalizado de acordo com Journal of Clinical Periodontology  
<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/1600051x/homepage/forauthors.html>

principal causa de falhas nos implantes. Embora as espécies reativas de oxigênio (ERO) sejam subprodutos metabólicos normais, elas desempenham papéis importantes na resposta inflamatória, servindo como moléculas sinalizadoras e efetoras. Os intermediários de oxigênio reativos produzidos nas interfaces implante/osso servem como fortes quimioatrativos para o recrutamento de células imunes, levando a danos teciduais e fibrose, enquanto os EROs produzidos pelas células imunes podem levar diretamente à corrosão dos implantes. Um desequilíbrio entre a geração excessiva de ERO e um mecanismo de defesa antioxidante insuficiente dificulta a osseointegração (Tang, Chen, Yan, Shen, Wang, Weng, Wu, Xie, Shao, Yang, & Shen, 2020; Hameister, Kaur, Dheen, Lohma, & Singh, 2020)<sup>17,18</sup>. Hameister et al (2019), relatou que tais processos já ocorrem no próprio ato cirúrgico (Hameister, Kaur, Dheen, Lohmann, & Singh 2020)<sup>19</sup>. O tabagismo está, com certeza, entre os principais vícios que a humanidade está exposta, e a nicotina, considerada o maior componente ativo da fase particulada do cigarro (Benowitz 2008).<sup>20</sup>, parece causar severas alterações no metabolismo corpóreo. Fumantes têm uma maior taxa de perda dentária do que os não fumantes, e as demandas por implantes dentários em pacientes fumantes têm sido gradualmente aumentada (Jansson, & Lavstedt 2002)<sup>55</sup>. Em 1977, (Mosely, & Finseth)<sup>21</sup> sugeriram que a nicotina agia negativamente no processo de cicatrização, levando à vasoconstrição tecidual, diminuição da proliferação de linfócitos, fibroblastos e colágeno (Skinovsky, Malafaia, Chibata, Tsumanuma, Panegalli, Filho, & Martins 2016)<sup>22</sup>. Em 2006, Figuero et. al., também confirmou o efeito inibitório da nicotina para a atividade da metaloproteinase-1 (MMP-1), MMP-2, e MMP-9 (Figuero, Soory, Cerero, & Bascones 2006)<sup>48</sup>. A redução da produção de linfócitos leva à inibição da formação de novos vasos sanguíneos, causando deficiência no oxigênio circulante, que é um fator essencial para a síntese de colágeno (Skinovsky, Malafaia, Chibata, Tsumanuma, Panegalli, Filho, & Martins 2016)<sup>22</sup>. Estudos *in vitro* demonstraram inibição da proliferação, migração, quimiotaxia e redução na produção de colágeno tipo I e III em culturas de fibroblastos tratados com nicotina (Yin, Morita, & Tsuji 2003; Sørensen, Toft, Rygaard, Ladelund, Paddon, James, Taylor, & Gottrup 2010)<sup>23,24</sup>. Esses achados indicam a redução da biossíntese do colágeno em pacientes que fazem uso do tabaco (Skinovsky, Malafaia, Chibata, Tsumanuma, Panegalli, Filho, & Martins 2016; Sørensen 2012)<sup>22,25</sup>. Preocupantemente, esse composto também desempenha um efeito nocivo sobre a capacidade de reparo (César-Neto, Duarte, Sallum, Barbieri, Moreno Jr, & Nociti Jr 2003)<sup>26</sup>. A neoformação óssea requer o recrutamento de células multipotentes do

sistema mesenquimal, as quais são capazes de se proliferar e se diferenciar em uma variedade de tipos de células, incluindo osteoblastos (Fang & Hall 1997)<sup>27</sup>. Tem sido sugerido que a nicotina pode levar a alterações na proliferação, na diferenciação e na expressão gênica de osteoblastos (Rothem, Rothem, Dahan, Eliakim, & Soudry 2011).<sup>28</sup>. Estas células osteoblásticas, por sua vez, estão envolvidas na diferenciação e função osteoclástica via interação célula a célula (Suda, Takahashi, Udagawa, Jimi, Gillespie, & Martin 1999)<sup>29</sup>. Tais eventos ocorrem quando o receptor ativador de NF Kappa  $\beta$  ligante (RANKL) ativa seu receptor ativador de NF Kappa  $\beta$  (RANK), situado na membrana plasmática de osteoclastos e pré-osteoclastos, regulando positivamente a reabsorção óssea. Em contrapartida, uma regulação negativa da reabsorção óssea ocorre quando a osteoprotegerina (OPG) se liga a RANKL, impedindo sua interação com RANK e a ocorrência dos eventos citados anteriormente. Assim, o sistema RANK/RANKL/OPG exerce papel central na regulação local da osteoclastogênese, ativação de osteoclastos e inibição de apoptose em osteoclastos maduros (Yasuda, Shima, Nakagawa, Yamaguchi, Kinoshita, Mochizuki, Tomoyasu, Yano, Goto, Murakami, Tsuda, Morinaga, Higashio, Udagawa, Takahashi, & Suda, 1998; Fuller, Wong, Fox, Choi, & Chambers 1998)<sup>30,31</sup>. Sabe-se que a nicotina exerce ação direta na proliferação e maturação de osteoblastos (Suda, Takahashi, Udagawa, Jimi, Gillespie, & Martin 1999; Theiss, Boden, Hair, Titus, Morone, & Ugbo, 2000; Pereira, Carvalho, Peres, & Fernandes 2010)<sup>29,32-35</sup>, sugerindo que ela pode exercer efeito indireto sobre reabsorção óssea, via regulação do sistema RANK/RANKL/OPG. (Tanaka, Tanabe, Kawato, Nakai, Kariya, Matsumoto, Zhao, Motohashi, & Maeno 2013)<sup>36</sup> reportaram que ela aumenta o número de osteoclastos com poucos núcleos e suprime a quantidade de osteoclastos com grandes núcleos. RANKL aumentado ou uma expressão local diminuída de OPG pode causar reabsorção óssea em vários locais do esqueleto humano (Dommisch, Kuzmanova, Jönsson, Grant, & Chapple 2018)<sup>49</sup>. (Moraschini, & Barboza 2016)<sup>37</sup> e (Naseri, Yaghini, & Feizi 2020)<sup>55</sup>, em uma meta-análise comparando os resultados de 15 e 23 artigos, respectivamente, apontaram diferença estatisticamente significativa de falhas de implantes favorecendo o grupo de não fumantes, bem como uma maior quantidade de perda óssea marginal no grupo de fumantes (Sánchez-Pérez, Moya-Villaescusa, & Caffesse 2007)<sup>38</sup> sugeriram que um consumo maior que 20 cigarros/dia pode aumentar o risco de falhas de implantes em 30,8%. Outros estudos indicam que o uso do tabaco está associado com comprometimento do processo de reparo ósseo pós-operatório (Tanaka, Tanabe, Kawato, Nakai, Kariya, Matsumoto, Zhao,

Motohashi, & Maeno 2013; Moraschini, & Barboza 2016)<sup>36,37</sup>, maior taxa de perda óssea, redução da qualidade e densidade óssea (Sánchez-Pérez, Moya-Villaescusa, & Caffesse 2007; Pinto, Bosco, Okamoto, Guerra, & Piza 2002; Machado, Dias, Bosco, Okamoto, Bedran de Castro, & Dornelles, 2010)<sup>38-40</sup>, e maior incidência de peri-implantites (Yamano, Berley, Kuo, Gallucci, Weber, & Sukotjo, C 2010)<sup>41</sup>, todos contribuindo para maior taxa de falências de implantes entre fumantes em comparação com não fumantes (Ward, & Klesges 2001; Rivera-Hidalgo 2003; Haas, Haimböck, Mailath, & Watzek 1996; Chuang, Wei, Douglass, & Dodson 2002).<sup>42,45,46,47</sup>. Em estudos realizados (Berley, Yamano, & Sukotjo 2010)<sup>43</sup> e (Yamano, Berley, Kuo, Gallucci, Weber, & Sukotjo 2010)<sup>44</sup> houve uma diminuição estatisticamente significativa no contato osso/implante entre ratos expostos à nicotina nas quatro semanas de acompanhamento, em comparação com ratos não expostos (Javed, Rahman, & Romanos 2019)<sup>18</sup>. Todavia, recentemente, acredita-se que esses efeitos catabólicos indesejáveis da nicotina podem ser minimizados com a suplementação oral da coenzima Q10 (CoQ10), (Figuro, Soory, Cerero, & Bascones 2006)<sup>48</sup>.

A CoQ10 é uma coenzima natural, também conhecida como ubiquinona quando oxidada e ubiquinol, quando reduzida. É um produto químico lipossolúvel com propriedades antioxidantes; exógeno e endógeno, isto é, pode ser sintetizado no fígado e também está disponível nos alimentos ou suplementos, desempenhando um papel crucial no aproveitamento de ATP, onde está envolvido em processos redox e no transporte de elétrons nas mitocôndrias, eliminando EROs e radicais livres, protegendo as células contra o estresse oxidativo e o envelhecimento (Figuro, Soory, Cerero, & Bascones 2006; Kuzmanova, Jönsson, Grant, & Chapple 2018; Manthena, Penubolu, Putcha, & Harsha 2015; Shukla, & Dubey 2018; Varela-Lopez, Bullon, Battino, Ramirez-Tortosa, Ochoa, Cordero, Ramirez-Tortosa, Rubini, Zizzi, & Quiles 2016; Prakash, Sunitha, & Hans 2010; Raut, Sethi, Kohale, Mamajiwala, & Warang 2018)<sup>48-54</sup>. A CoQ10 vem sendo amplamente utilizada como agente profilático e terapêutico (Kuzmanova, Jönsson, Grant, & Chapple 2018)<sup>49</sup>. Estudos atuais demonstram que a administração oral de CoQ10 é relacionada ao tratamento de várias doenças humanas como cardiomiopatias, Parkinson, Alzheimer, diabetes (Manthena, Penubolu, Putcha, & Harsha 2015)<sup>50</sup>, distrofias e doença periodontal.

Muitos dos alimentos ricos nesta substância são consumidos em nossa dieta, como por exemplo, frutas e vegetais, nozes, amendoim, peixes, carnes, pão integral e soja. A CoQ10

foi isolada pela primeira vez em 1957 em mitocôndrias de carne bovina, e é encontrada em altas concentrações em tecidos corpóreos com grande rotatividade de energia, como coração, cérebro e rins. É um composto onipresente vital e está relacionada à uma série de atividades relacionadas com energia e metabolismo. Tem sido indicada no tratamento de doenças cardíacas, neurológicas, oncológicas e imunológicas; apresentando atividade de transferência adequada de elétrons dentro da cadeia respiratória oxidativa mitocondrial, cuja principal função é a produção de ATP (adenosina trifosfato); além disso, ajuda na eliminação de antioxidantes e estabilização dos canais de cálcio. Grande parte da pesquisa em apoio à suplementação de coenzima Q10 se baseou em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, em que em análise do tecido do miocárdio, este apresentou aumento de estresse oxidativo e concentrações diminuídas de CoQ10. (Dommisch, Kuzmanova, Jönsson, Grant & Chapple, 2018; Manthena, Rao, Penubolu, Putcha, & Harsha 2015; Shukla, & Dubey 2018; Varela-Lopez, Bullon; Battino, Ramirez-Tortosa, Ochoa, Cordero, Ramirez-Tortosa, Rubini, Zizzi & Quiles 2016; Prakash, Sunitha & Hans 2010).<sup>48-52</sup>

(Figuro, Soory, Cerero, & Bascones 2006)<sup>48</sup> realizaram um estudo *in vitro* com dois tipos diferentes de células humanas: osteoblastos e fibroblastos para analisar os efeitos de um agente oxidante (nicotina) e antioxidantes, dentre eles a CoQ10. Tais células, quando incubadas com a nicotina resultaram em uma drástica redução de seus produtos. Por outro lado, quando incubadas com a CoQ10, seus valores de controle foram restaurados; sendo que as células formadoras de tecido ósseo foram as mais influenciadas pela ação antioxidante (Figuro, Soory, Cerero, & Bascones 2006)<sup>48</sup>. Portanto, o uso da CoQ10 melhora a utilização de oxigênio no tecido gengival, parecendo reduzir o mecanismo da degradação do colágeno, que é severo em pacientes fumantes, fazendo com que o número de fibroblastos seja maior, facilitando o reparo tecidual (Varela-Lopez, Bullon, Battino, Ramirez-Tortosa, Ochoa, Cordero, Ramirez-Tortosa, Rubini, Zizzi, & Quiles 2016)<sup>52</sup>. O processo de formação e reabsorção óssea pela via RANK/RANKL/OPG também é modificado. O resultado é a regulação da interação entre esses mediadores, diminuindo a osteoclastogênese e aumentando a osteogênese (Raut, Sethi, Kohale, Mamajiwala, & Warang 2018)<sup>54</sup>. (Manthena, Penubolu, Putcha, & Harsha 2015)<sup>50</sup>, à partir de seus estudos, sugeriu que a dose segura para suplementação de CoQ10 em humanos é de 120mg, via oral, diariamente. O uso prolongado com baixas doses de CoQ10 parece ser eficaz em minimizar a reabsorção óssea (Raut, Sethi, Kohale, Mamajiwala, & Warang

2018)<sup>54</sup>, e a deterioração do colágeno (Varela-Lopez, Bullon, Battino, Ramirez-Tortosa, Ochoa, Cordero, Ramirez-Tortosa, Rubini, Zizzi, & Quiles 2016)<sup>52</sup>, proporcionando melhoras no sistema de reparo, no DNA celular e modulando a sinalização inflamatória ((Raut, Sethi, Kohale, Mamajiwala, & Warang 2018)<sup>54</sup>. Diante da ausência de informações na literatura atual à respeito do comportamento dos implantes nestas condições, principalmente relacionadas com os efeitos deletérios da nicotina, como ação direta na proliferação e maturação de osteoclastos, exercendo efeito indireto sobre a reabsorção óssea, e os efeitos benéficos da CoQ10 em promover a redução de EROs e radicais livres, protegendo as células contra o estresse oxidativo e envelhecimento; é de extrema importância o conhecimento acerca do reparo peri-implantar relacionado à esses casos. Deste modo, o presente estudo tem por objetivo avaliar do ponto de vista histológico, histométrico (PTON e BIC) e através de marcadores imunoistoquímicos, a influência da suplementação oral com CoQ10 no reparo periimplantar em implantes instalados em tíbias de ratos modificados sistemicamente, ou não, pela nicotina.

## REFERÊNCIAS

1. . Cattoni, F., Tetè, G., Uccioli, R., Manazza, F., Gastaldi, G., & Perani, D. (2020). An fMRI study on self-perception of patients after aesthetic implant-prosthetic rehabilitation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*, 588. doi: 10.3390/ijerph17020588
2. Bellia, E., Audenino, G., Ceruti, P., & Bassi, F. (2020). Clinical assessment of short implants retaining removable partial dentures: 4-year follow-up. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *35*, 207–213. doi: 10.11607/jomi.7239
3. Hosseini, M., Worsaae, N., & Gotfredsen, K. (2019). Tissue changes at implant sites in the anterior maxilla with and without connective tissue grafting: a five-year prospective study. *Clinical Oral Implants Research*, *31*, 18–28. doi: 10.1111/clr.13540
4. Hasanoglu Erbasar, G. N., Hocaoglu, T. P., & Erbasar, R. C. (2019). Risk factors associated with short dental implant success: along-term retrospective evaluation of patients followed up for up to 9 years. *Brazilian Oral Research*, *Brazilian Oral Research*, *33*, e030. doi: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0030
5. Rismanchian, M., Bajoghli, F., Mostajeran, Z., Fazel, A., & Eshkevari, P. (2009). Effect of implants on maximum bite force in edentulous patients. *The Journal of Oral Implantology*, *35*, 196–200. doi: 10.1563/1548-1336-35.4.196
6. Howe, M. S., Keys, W., & Richards, D. (2019). Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis. *Journal of Dentistry*, *84*, 9–21. doi: 10.1016/j.jdent.2019.03.008
7. Franchi, M., Bacchelli, B., Martini, D., Pasquale, V. D., Orsini, E., Ottani, V., Fini, M., Giavaresi, G., Giardino, R., & Ruggeri, A. (2004). Early detachment of titanium particles from various different surfaces of endosseous dental implants. *Biomaterials*, *25*, 2239–2246. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.09.017
8. Brink, J., Meraw, S. J., & Sarment, D. P. (2007). Influence of implant diameter on surrounding bone. *Clinical Oral Implants Research*, *18*, 563–568. doi: 10.1111/j.1600-0501.2007.01283.x

9. Siqueira, J. T., Cavalher-Machado, S. C., Arana-Chavez, V. E., & Sannomiya, P. (2003). Bone formation around titanium implants in the rat tibia: role of insulin. *Implant Dentistry*, *12*, 242–251. doi: 10.1097/01.id.0000074440.04609.4f
10. Keller, M., & Steiger, R. (2004). The pi plate: an implant for unstable extension fractures of the distal radius in patients with osteoporotic bone. *Techniques in Hand & Upper Extremity Surgery*, *8*, 212–218. doi: 10.1097/00130911-200412000-00003
11. Duarte, P. M., Nogueira Filho, G. R., Sallum, E. A., de Toledo, S., Sallum, A. W., & Nociti Júnior, F. H. (2001). The effect of an immunosuppressive therapy and its withdrawal on bone healing around titanium implants: a histometric study in rabbits. *Journal of Periodontology*, *72*, 1391–1397. doi: 10.1902/jop.2001.72.10.1391
12. Sakakura, C. E., Marcantonio, E., Jr, Wenzel, A., & Scaf, G. (2007). Influence of cyclosporin A on quality of bone around integrated dental implants: a radiographic study in rabbits. *Clinical Oral Implants Research*, *18*, 34–39. doi: 10.1111/j.1600-0501.2006.01253.x
13. Fujimoto, T., Niimi, A., Sawai, T., & Ueda, M. (1998). Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *13*, 183–189.
14. Ma, L., Zwahlen, R. A., Zheng, L. W., & Sham, M. H. (2011). Influence of nicotine on the biological activity of rabbit osteoblasts. *Clinical Oral Implants Research*, *22*, 338–342. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.02088.x
15. Nack, C., Raguse, J. D., Stricker, A., Nelson, K., & Nahles, S. (2015). Rehabilitation of irradiated patients with chemically modified and conventional SLA implants: five-year follow-up. *Journal of Oral Rehabilitation*, *42*, 57–64. doi: 10.1111/joor.12231
16. Al-Mahalawy, H., Marei, H. F., Abuohashish, H., Alhawaj, H., Alrefaee, M., & Al-Jandan, B. (2016). Effects of cisplatin chemotherapy on the osseointegration of titanium implants. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, *44*, 337–346. doi: 10.1016/j.jcms.2016.01.012
17. Tang, J., Chen, L., Yan, D., Shen, Z., Wang, B., Weng, S., Wu, Z., Xie, Z., Shao, J., Yang, L., & Shen, L. (2020). Surface functionalization with proanthocyanidins provides an anti-oxidant defense mechanism that improves the long-term stability and

- osteogenesis of titanium implants. *International Journal of Nanomedicine*, *15*, 1643–1659. doi: 10.2147/IJN.S231339
18. Javed, F., Rahman, I., & Romanos, G. E. (2019). Tobacco-product usage as a risk factor for dental implants. *Periodontology 2000*, *81*, 48–56. doi: 10.1111/prd.12282
  19. Hameister, R., Kaur, C., Dheen, S. T., Lohmann, C. H., & Singh, G. (2020). Reactive oxygen/nitrogen species (ROS/RNS) and oxidative stress in arthroplasty. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, *108*, 2073–2087. doi: 10.1002/jbm.b.34546
  20. Benowitz N. L. (2008). Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *83*, 531–541. doi: 10.1038/clpt.2008.3
  21. Mosely, L. H., & Finseth, F. (1977). Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *The Hand*, *9*, 97–101. doi: 10.1016/s0072-968x(77)80001-6.
  22. Skinovsky, J., Malafaia, O., Chibata, M., Tsumanuma, F., Panegalli, F., Filho, & Martins, M. V. (2016). The influence of nicotine in healing of small bowel anastomoses in rats: angiogenesis and miofibroblasts. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, *43*, 87–92. doi: 10.1590/0100-69912016002004
  23. Yin, L., Morita, A., & Tsuji, T. (2003). Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF-beta. *Experimental Dermatology*, *12*, 51–56. doi: 10.1034/j.1600-0625.12.s2.8.x
  24. Sørensen, L. T., Toft, B. G., Rygaard, J., Ladelund, S., Paddon, M., James, T., Taylor, R., & Gottrup, F. (2010). Effect of smoking, smoking cessation, and nicotine patch on wound dimension, vitamin C, and systemic markers of collagen metabolism. *Surgery*, *148*, 982–990. doi: 10.1016/j.surg.2010.02.005
  25. Sørensen L. T. (2012). Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Annals of Surgery*, *255*, 1069–1079. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824f632d

26. César-Neto, J. B., Duarte, P. M., Sallum, E. A., Barbieri, D., Moreno, H., Jr, & Nociti, F. H., Jr (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. doi: 10.1902/jop.2003.74.10.1454
27. Fang, J., & Hall, B. K. (1997). Chondrogenic cell differentiation from membrane bone periosteal. *Anatomy and Embryology*, *196*, 349–362. doi: 10.1007/s004290050104
28. Rothem, D. E., Rothem, L., Dahan, A., Eliakim, R., & Soudry, M. (2011). Nicotinic modulation of gene expression in osteoblast cells, MG-63. *Bone*, *48*, 903–909. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.007
29. Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M. T., & Martin, T. J. (1999). Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine Reviews*, *20*, 345–357. doi: 10.1210/edrv.20.3.0367
30. Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Yamaguchi, K., Kinosaki, M., Mochizuki, S., Tomoyasu, A., Yano, K., Goto, M., Murakami, A., Tsuda, E., Morinaga, T., Higashio, K., Udagawa, N., Takahashi, N., & Suda, T. (1998). Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*, 3597–3602. doi: 10.1073/pnas.95.7.3597
31. Fuller, K., Wong, B., Fox, S., Choi, Y., & Chambers, T. J. (1998). TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *The Journal of Experimental Medicine*, *188*, 997–1001. doi: 10.1084/jem.188.5.997
32. Theiss, S. M., Boden, S. D., Hair, G., Titus, L., Morone, M. A., & Ugbo, J. (2000). The effect of nicotine on gene expression during spine fusion. *Spine*, *25*, 2588–2594. doi: 10.1097/00007632-200010150-00008
33. Walker, L. M., Preston, M. R., Magnay, J. L., Thomas, P. B., & El Haj, A. J. (2001). Nicotinic regulation of c-fos and osteopontin expression in human-derived osteoblast-like cells and human trabecular bone organ culture. *Bone*, *28*, 603–608. doi: 10.1016/s8756-3282(01)00427-6

34. Katono, T., Kawato, T., Tanabe, N., Suzuki, N., Yamanaka, K., Oka, H., Motohashi, M., & Maeno, M. (2006). Nicotine treatment induces expression of matrix metalloproteinases in human osteoblastic Saos-2 cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 38, 874–882. doi: 10.1111/j.1745-7270.2006.00240.x
35. Pereira, M. L., Carvalho, J. C., Peres, F., & Fernandes, M. H. (2010). Simultaneous effects of nicotine, acrolein, and acetaldehyde on osteogenic-induced bone marrow cells cultured on plasma-sprayed titanium implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 25, 112–122.
36. Tanaka, H., Tanabe, N., Kawato, T., Nakai, K., Kariya, T., Matsumoto, S., Zhao, N., Motohashi, M., & Maeno, M. (2013). Nicotine affects bone resorption and suppresses the expression of cathepsin K, MMP-9 and vacuolar-type H(+)-ATPase d2 and actin organization in osteoclasts. *PloS One*, 8, e59402. doi: 10.1371/journal.pone.0059402
37. Moraschini, V., & Barboza, E. D. (2016). Success of dental implants in smokers and non-smokers: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45, 205–215. doi: 10.1016/j.ijom.2015.08.996
38. Sánchez-Pérez, A., Moya-Villaescusa, M. J., & Caffesse, R. G. (2007). Tobacco as a risk factor for survival of dental implants. *Journal of Periodontology*, 78, 351–359. doi: 10.1902/jop.2007.060299
39. Pinto, J. R., Bosco, A. F., Okamoto, T., Guerra, J. B., & Piza, I. G. (2002). Effects of nicotine on the healing of extraction sockets in rats: a histological study. *Brazilian Dental Journal*, 13, 3-9.
40. Machado, G. J., Dias, S. M., Bosco, A. F., Okamoto, T., Bedran de Castro, J. C., & Dornelles, R. C. (2010). Action of nicotine and ovariectomy on bone regeneration after tooth extraction in rats. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68, 2675-2681. doi: 10.1016/j.joms.2010.04.018
41. Carlsson, G. E., Lindquist, L. W., & Jemt, T. (2000). Long-term marginal periimplant bone loss in edentulous patients. *The International Journal of Prosthodontics*, 13, 295–302.

42. Ward, K. D., & Klesges, R. C. (2001). A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified Tissue International*, *68*, 259–270. doi: 10.1007/BF02390832
43. Berley, J., Yamano, S., & Sukotjo, C. (2010). The effect of systemic nicotine on osseointegration of titanium implants in the rat femur. *The Journal of Oral Implantology*, *36*, 185–193. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-09-00050
44. Yamano, S., Berley, J. A., Kuo, W. P., Gallucci, G. O., Weber, H. P., & Sukotjo, C. (2010). Effects of nicotine on gene expression and osseointegration in rats. *Clinical Oral Implants Research*, *21*, 1353–1359. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.01955.x
45. Rivera-Hidalgo F. (2003). Smoking and periodontal disease. *Periodontology 2000*, *32*, 50–58. doi: 10.1046/j.0906-6713.2003.03205.x
46. Haas, R., Haimböck, W., Mailath, G., & Watzek, G. (1996). The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *76*, 592–596. doi: 10.1016/s0022-3913(96)90435-7
47. Chuang, S. K., Wei, L. J., Douglass, C. W., & Dodson, T. B. (2002). Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. *Journal of Dental Research*, *81*, 572–577. doi: 10.1177/154405910208100814
48. Figuero, E., Soory, M., Cerero, R., & Bascones, A. (2006). Oxidant/antioxidant interactions of nicotine, Coenzyme Q10, Pycnogenol and phytoestrogens in oral periosteal fibroblasts and MG63 osteoblasts. *Steroids*, *71*, 1062–1072. doi: 10.1016/j.steroids.2006.09.003
49. Dommisch, H., Kuzmanova, D., Jönsson, D., Grant, M., & Chapple, I. (2018). Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. *Periodontology 2000*, *78*, 129–153. doi: 10.1111/prd.12233
50. Manthena, S., Rao, M. V., Penubolu, L. P., Putcha, M., & Harsha, A. V. (2015). Effectiveness of CoQ10 oral supplements as an adjunct to scaling and root planing in improving periodontal health. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *9*, ZC26–ZC28. doi: 10.7860/JCDR/2015/13486.6291

51. Shukla, S., & Dubey, K. K. (2018). CoQ10 a super-vitamin: review on application and biosynthesis. *3 Biotech*, 8, 249. doi: 10.1007/s13205-018-1271-6
52. Varela-Lopez, A., Bullon, P., Battino, M., Ramirez-Tortosa, M. C., Ochoa, J. J., Cordero, M. D., Ramirez-Tortosa, C. L., Rubini, C., Zizzi, A., & Quiles, J. L. (2016). Coenzyme Q protects against age-related alveolar bone loss associated to n-6 polyunsaturated fatty acid rich-diets by modulating mitochondrial mechanisms. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 71, 593–600. doi: 10.1093/gerona/glv063
53. Prakash, S., Sunitha, J., & Hans, M. (2010). Role of coenzyme Q10 as an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. *Indian Journal of Pharmacology*, 42, 334-337. doi: 10.4103/0253-7613.71884
54. Raut, C. P., Sethi, K. S., Kohale, B., Mamajiwala, A., & Warang, A. (2018). Subgingivally delivered coenzyme Q10 in the treatment of chronic periodontitis among smokers: a randomized, controlled clinical study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 9, 204-208. doi: 10.1016/j.jobcr.2018.05.005
55. Naseri, R., Yaghini, J., & Feizi, A. (2020). Levels of smoking and dental implants failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47, 518–528. doi: 10.1111/jcpe.13257
56. Kilkenny, C., Browne, W. J., Cuthill, I. C., Emerson, M., & Altman, D. G. (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biology*, 8, e1000412. doi: 10.1371/journal.pbio.1000412
57. Gusman, D., Mello-Neto, J. M., Alves, B., Matheus, H. R., Ervolino, E., Theodoro, L. H., & de Almeida, J. M. (2018). Periodontal disease severity in subjects with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 76, 147–159. doi: 10.1016/j.archger.2018.02.016
58. Okamoto, M., Kita, T., Okuda, H., Tanaka, T., & Nakashima, T. (1994). Effects of aging on acute toxicity of nicotine in rats. *Pharmacology & Toxicology*, 75, 1–6. doi: 10.1111/j.1600-0773.1994.tb00316.x
59. Caton JG., Armitage G., Berglundh T., Chapple ILC., Jepsen S., Kornman KS., Mealey BL., Papapanou PN., Sanz M., & Tonetti MS. (2018) A new classification scheme for

- periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*.1, 1-8. doi:10.1002/JPER.18-0157.
60. Ye, L., Mishina, Y., Chen, D., Huang, H., Dallas, S. L., Dallas, M. R., Sivakumar, P., Kunieda, T., Tsutsui, T. W., Boskey, A., Bonewald, L. F., & Feng, J. Q. (2005). Dmp1-deficient mice display severe defects in cartilage formation responsible for a chondrodysplasia-like phenotype. *The Journal of Biological Chemistry*, 280, 6197–6203. doi: 10.1074/jbc.M412911200
61. Cury, Patricia Ramos; Sendyk, Wilson Roberto; Sallum, Antonio Wilson. *Rev. bras. odontol* ; 60(3): 192-195, maio-jun. 2003. [The etiology of osseointegrated implant failure](#)
62. Papaspyridakos P, Chen CJ, Singh M, Weber HP, Gallucci GO. Success criteria in implant dentistry: a systematic review. *J Dent Res*. 2012 Mar;91(3):242-8. doi: 10.1177/0022034511431252. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22157097.
63. Levin L, Schwartz-Arad D. The effect of cigarette smoking on dental implants and related surgery. *Implant Dent*. 2005 Dec;14(4):357-6.
64. Gilmara Holanda da Cunha, Antonio Rafael Coelho Jorge, Marta Maria F. Fonteles, Francisca Cléa F. Sousa, Glauce Socorro B. Viana, Vasconcelos SMM. Nicotina e tabagismo. *Revista Eletrônica Pesquisa Médica*. 2007 Outubro - Dezembro:1-10.
65. Balaji SM. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: a review. *Indian J Dent Res*. [Review]. 2008 Oct-Dec;19(4):344-8.
66. Sham AS, Cheung LK, Jin LJ, Corbet EF. The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Med J*. [Review]. 2003 Aug;9(4):271-7
67. Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port*. [Review]. 2007 Apr-Jun;32(2):103-10.

68. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* [Review]. 2008 May;61(5):577-87
69. Henemyre CL, Scales DK, Hokett SD, Cuenin MF, Peacock ME, Parker MH, et al. Nicotine stimulates osteoclast resorption in a porcine marrow cell model. *J Periodontol.* 2003 Oct;74(10):1440-6
70. Akel, Mohammad S., "Dental Implant Failure Rate and Marginal Bone Loss in Smokers Compared to Non-Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis" (2019).
71. Pickworth WB, Rosenberry ZR, Gold W, Koszowski B (2014) Nicotine Absorption from Smokeless Tobacco Modified to Adjust pH. *J Addict Res Ther* 5:184. doi:10.4172/2155-6105.1000184
72. Balatsouka D, Gotfredsen K, Lindh CH, Berglundh T. The impact of nicotine on osseointegration. An experimental study in the femur and tibia of rabbits. *Clin Oral Implants Res.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Aug;16(4):389-95
73. Robert Alan Bonakdar, M.D., And Erminia Guarneri, M.D. Coenzyme Q10. September 15, 2005; Volume 72, Number
74. Fagundes DJ, Taha MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. *Acta Cirúrgica Brasileira* - Vol 19 (1) 2004.