DANIEL ISAAC SENDYK

**Influência dos fatores locais, sistêmicos e relativos ao cirurgião na
osseointegração de implantes dentais: uma análise
sistemática das evidências científicas**

São Paulo
2017

DANIEL ISAAC SENDYK

**Influência dos fatores locais, sistêmicos e relativos ao cirurgião na
osseointegração de implantes dentais: uma análise
sistemática das evidências científicas**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Zindel Deboni

São Paulo

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Sendyk, Daniel Isaac.

Influência dos fatores locais, sistêmicos e relativos ao cirurgião na osseointegração de implantes dentais: uma análise sistemática das evidências científicas / Daniel Isaac Sendyk ; orientador Maria Cristina Zindel Delboni. -- São Paulo, 2017.

104 p. : fig., tab., 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.
Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais. --
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original

1. Osseointegração. 2. Implante dentário endoósseo. 3. Revisão sistemática - odontologia. I. Delboni, Maria Cristina Zindel. II. Título.

Sendyk DI. Influência dos fatores locais, sistêmicos e relativos ao cirurgião na osseointegração de implantes dentais: uma análise sistemática das evidências científicas. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: / /2017

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

À Danielle,

Quando suas mãos saem para as minhas, me trazem voando a segurança da cumplicidade, do amparo, do amor, da completude e a certeza de compartilharmos os mesmos caminhos.

Aos meus pais Susan e Wilson,

Que guiam os meus passos, alicerçam os meus princípios e me ensinam a viver com dignidade, honestidade e retidão. Por todo o amor que me abraça, e por tornarem a nossa união familiar forte e vívida.

As minhas irmãs, amigas, companheiras e cúmplices Michelle e Alessandra,
Com quem compartilho a maioria das minhas melhores lembranças.

Ao futuro; meus sobrinhos Rebeca e Gabriel,
Que transbordam nossa família com amor e alegria.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora **Profa. Dra. Maria Cristina Zindel Deboni**, que sempre acreditou no pioneirismo deste trabalho e cuja disponibilidade e incentivo foram fundamentais para a sua elaboração. Seu apoio abrangente, sua paciência e diligência formaram as bases, não apenas desta tese, mas de toda a minha formação docente.

À **Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem**, exemplo de determinação e dedicação à docência, por ter me oferecido a oportunidade de fazer parte da pós graduação da FOU SP e pelo estímulo e incentivo constantes à minha trajetória acadêmica.

À **Profa. Dra. Ann Wennerberg**, minha orientadora no exterior, que me recebeu de portas abertas na Universidade de Malmö, e permitiu que a minha experiência no doutorado fosse ainda mais extensa. Agradeço pela oportunidade, hospitalidade, ensinamentos e estímulo.

Ao **Prof. Dr. Claudio Mendes Pannuti**, pela preciosa colaboração e auxílio no desenvolvimento desta tese e por todos os ensinamentos em revisões sistemáticas e meta-análises.

Aos professores da disciplina de Cirurgia Odontológica e Bucomaxilofacial **Prof. Dr. Marcos Vianna Gayotto**, **Prof. Dr. José Luiz Piratininga**, **Profa. Dra. Marina Cleia Palo Prado**, **Prof. Dr. Fernando Melhem Elias** e **Profa. Dra. Andréia Aparecida Traina Hanna**, por todos os ensinamentos e pelo crescimento profissional que me proporcionaram.

Aos professores da Universidade de Malmö, **Prof. Dr. Tomas Albrektsson**, **Prof. Dr. Ryo Jimbo**, **Prof. Dr. Jonas Peter Becktor**, **Prof. Dr. Sten Gustaf Isaksson**, **Prof. Dr. Magnus Jacobson** e **Profa. Dra. Liselott Lindh** por todo aprendizado e por compartilharem sua experiência.

À **Dra. Vera Pozzani**, pelos conselhos, orientações e ensinamentos.

À **Natacha Kalline de Oliveira**, companheira na docência, cuja amizade e motivação foram essenciais durante a pós graduação.

Aos amigos da pós graduação, **Alex de Freitas Rodrigues**, **Ana Paula da Cunha Barbosa de Lima**, **Milton de Siqueira Ferreira Anzaloni Saavedra**, **Natália Caroline Aguiar Tartaroti**, **Ricardo Pimenta D'ávila**, **Vitor Pereira Rodrigues** e

Yuri Slusarenko da Silva pelos trabalhos em equipe, companheirismo e amizade durante nossa jornada.

Aos amigos da pós-graduação da Universidade de Malmö, **Ali Al-Enezi, Bruno Chrcanovic, Livia Moretti, Pär Johansson, Ricardo Trindade, Silvia Galli e Yohei Jinno** que tornaram minha estadia na Suécia muito mais familiar.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia: **Aparecida Conceição de Souza, Edison Henrique Vicente, Natália Conceição Afonso e Roseli de Andrade** pela dedicação com a qual conduzem as atividades do Departamento.

Ao **Serviço de Biblioteca** da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, e em especial a **Glauci Elaine Damasio Fidelis**, pelo cuidado na diagramação e revisão desta tese.

À **CAPES**, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, por conceder-me uma bolsa de estudos.

À **Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo**, minha *alma mater*, onde tudo começou.

“Quando a sabedoria penetrar em teu coração e o saber deleitar a tua alma, então compreenderás a justiça, a equidade, a retidão e todos os caminhos que levam ao bem.”

Rei Salomão, Livro dos Provérbios.

RESUMO

Sendyk DI. Influência dos fatores locais, sistêmicos e relativos ao cirurgião na osseointegração de implantes dentais: uma análise sistemática das evidências científicas [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2016. Versão Original.

Os fatores que possam promover e incrementar a osseointegração, ou prejudicar o processo biológico, aumentando o índice de falhas, têm sido cada vez mais investigados com o objetivo de ampliar indicações e as taxas de sobrevivência dos implantes dentais assim como controlar fatores adversos. O objetivo desta tese foi identificar, analisar e sintetizar as evidências científicas quanto a influência das estatinas, do envelhecimento e da experiência do cirurgião no processo osseointegração e na sobrevivência de implantes dentais. Este volume apresenta um compilado de três revisões sistemáticas orientadas pelas recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). O processo de revisão foi realizado por meio de uma busca sistemática em cinco bases de dados eletrônicas (PubMed, Scopus, Web of Science, Embase e Cochrane Library), além de busca manual nas referências bibliográficas dos estudos incluídos. A meta-análise, quando cabível, foi realizada com o auxílio do software Review Manager (RevMan, Versão 5.3). O grau de heterogeneidade entre os estudos foi verificado por meio do teste Q de Cochran e I^2 . O viés das publicações foi avaliado com o auxílio das escalas Newcastle-Ottawa e Cochrane Collaboration's Tool. A síntese dos dados permitiu a publicação de três artigos científicos dispostos nesta tese.

Palavras-chave: Osseointegração; Implante dental; Revisão sistemática

ABSTRACT

Sendyk DI. Influence of local, systemic and surgeon related factors in dental implants osseointegration [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2016. Versão Original.

Factors that may promote and enhance osseointegration, or impair the biological process, have been increasingly investigated in order to expand the indications and survival rates of dental implants and control the adverse factors. The aim of this thesis is to identify and summarize the scientific evidence of statins, ageing and surgeon related factors that can influence osseointegration and survival of dental implants. This volume presents a compilation of three systematic reviews structured by PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). The review process was carried out through a systematic search in five electronic databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Embase and Cochrane Library) and bibliographical references of the included studies. Meta-analyses, when appropriate, were performed using the software Review Manager (RevMan version 5.3). The degree of heterogeneity in the studies was verified by Q Cochran test and I^2 . The bias of the publications was assessed with the assistance of Newcastle-Ottawa Scale and Cochrane Collaboration Tool's. The synthesis of the data was included in three papers prepared for this thesis.

Keywords: Osseointegration; Dental implant; Systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1 – Organograma do processo de busca e seleção dos artigos	51
Figura 4.2 - Análise qualitativa dos artigos incluídos	52
Figura 5.1 – Organograma do processo de busca e seleção dos artigos	69
Figura 5.2 - <i>Forest plot</i> para o evento “falha do implante” comparando paciente jovens e idosos	70
Figura 6.1 - Organograma do processo de busca e seleção dos artigos	85
Figura 6.2 - <i>Forest plot</i> para o evento “falha do implante” comparando cirurgiões experientes e inexperientes com base na especialidade	86
Figura 6.3 - <i>Forest plot</i> para o evento “falha do implante” comparando cirurgiões experientes e inexperientes com base no número de implantes instalados.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Características dos artigos incluídos	45
Tabela 5.1 -Características dos artigos incluídos	67
Tabela 5.2 – Análise qualitativa dos artigos incluídos	68
Tabela 6.1 -Características dos artigos incluídos	82
Tabela 6.2 -Análise qualitativa dos artigos incluídos	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIMO	Associação Brasileira da Indústria Médica, Odontológica e Hospitalar
AAID	Academia Americana de Implantodontia
BMP-2	Proteína morfogenética óssea 2.
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>
BIC	Área de contato osso/implante
DIS	Daniel Isaac Sendyk
MCZD	Maria Cristina Zindel Deboni
N	Newton
BV	Volume ósseo
BD	Densidade óssea
BA	Área óssea
mg	Miligrama
mm	Milímetros
kg	Kilograma
µg	Micrograma
M	Molar
PGA	Ácido poliglicólico
mol/l	Molaridade
µmol	Micromolaridade
PROSPERO	Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas
ESR	Emanuel da Silva Rovai
CMP	Claudio Mendes Pannuti
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
RevMan	Review Manager
%	Porcentagem
RR	Risk ratio

IC	Intervalo de confiança
TPS	Titânio plasma spray
p	Probabilidade de significância
BRC	Bruno Ramos Chrcanovic
OR	Odds Ratio

SUMÁRIO

1	PREFÁCIO	23
2	INTRODUÇÃO	25
2.1	Odontologia baseada em evidência.....	26
3	PROPOSIÇÃO	29
4	CAPÍTULO I: ESTATINAS.....	31
4.1	Introdução	31
4.2	Material e métodos	32
4.3	Resultados	34
4.4	Discussão	38
4.5	Conclusão	40
4.6	Referências	40
5	CAPÍTULO II: ENVELHECIMENTO.....	53
5.1	Introdução	53
5.2	Material e métodos	54
5.3	Resultados	57
5.4	Discussão	59
5.5	Conclusão	61
5.6	Referências	62
6	CAPÍTULO III: EXPERIÊNCIA DO CIRURGIÃO	71
6.1	Introdução	71
6.2	Material e métodos	72
6.3	Resultados	74
6.4	Discussão	77
6.5	Conclusão	79
6.6	Referências	79
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
	REFERÊNCIAS.....	89
	ANEXOS	91

1 PREFÁCIO

Esta tese é constituída pela tradução livre para o português do conteúdo de três artigos científicos:

I: Sendyk DI, Deboni MC, Pannuti CM, Naclério-Homem MG, Wennerberg A. The influence of statins on osseointegration: a systematic-review of animal model studies. J Oral Rehab. 2016 Nov; 43(11): 873-82.
doi:10.1111/joor.12438.

II: Sendyk DI, Rovai ES, Pannuti CM, Deboni MC, Sendyk WR, Wennerberg A. Dental implant loss in older vs. younger patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Oral Rehabil. 2017 Mar; 44(3): 229-36.
doi:10.1111/joor.12465.

III: Sendyk DI, Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A, Deboni MC. Does the surgical experience influence the implant survival rate? A systematic review and meta-analysis. Int J Prosthodont. 2017. (*Epub ahead of print*).
doi:10.11607/ijp.5211.

2 INTRODUÇÃO

Com os avanços nos conhecimentos biológicos, cirúrgicos e biomecânicos, ocorridos especialmente a partir da década de 1970, a reabilitação bucal por meio de implantes dentários alcançou resultados previsíveis, assumindo uma posição incontendível na rotina clínica (1). O uso das próteses implanto suportadas modificou, não só os objetivos, mas também o modo de se elaborar o plano de tratamento odontológico. Por este motivo, os implantes osseointegráveis foram uma das tecnologias responsáveis pela revolução na reabilitação odontológica no final do século XX e início do século XXI.

No Brasil, segundo levantamento da Associação Brasileira da Indústria Médica, Odontológica e Hospitalar (ABIMO) de 2014, cerca de 800 mil implantes e 2,4 milhões de componentes de próteses dentárias são instalados por ano no país. O mercado mundial de implantes dentários foi estimado em 3,4 bilhões de dólares em 2008, alcançando 8,1 bilhões de dólares em 2015 (2). Além disso, o número de dentistas que realizam cirurgias de instalação de implantes têm crescido anualmente. Segundo o último levantamento do Conselho Federal de Odontologia, entre 2004 e 2008, o número de novos implantodontistas cresceu 260%. De acordo com a Academia Americana de Implantodontia (AAID), a projeção para o mercado mundial de componentes protéticos é atingir 4 bilhões de dólares em 2018.

Nesse contexto, a busca por fatores que possam acelerar e incrementar a osseointegração, ou até mesmo prejudicar o processo, aumentando o índice de falhas, têm sido cada vez mais pesquisada com o objetivo de ampliar as indicações e as taxas de sobrevivência dos implantes dentais, controlar os fatores adversos e desenvolver a indústria de biomateriais.

Alguns parâmetros obrigatórios são necessários para o estabelecimento da osseointegração, tais como material e desenho do implante, o estado e qualidade do osso, condições de carga protética e técnica cirúrgica atraumática, que inclui fatores como a refrigeração constante durante procedimentos cirúrgicos, a geometria e a velocidade da broca adequada e cuidado no manuseio das fixações (1).

Os fatores que podem influenciar, positiva ou negativamente, a osseointegração, podem ser classificados em locais, sistêmicos ou, mais recentemente, relacionados à individualidades do cirurgião (3). Quanto aos aspectos

locais podemos considerar desde condições clínicas bucais do paciente, como comprometimento periodontal (4), hábitos parafuncionais (5) e qualidade óssea (6) até modificações estruturais na superfície e na liga do implante (7), aplicação local de fármacos (8) e variações da técnica cirúrgica (9). Em relação aos fatores sistêmicos, os mais estudados incluem, fumo (10), o diabetes (11), a osteoporose (12), as doenças cardiovasculares (13), a síndrome de Sjögren e a esclerose múltipla (14). Recentemente, têm se dado especial atenção aos fatores relativos a capacitação técnica do cirurgião e sua influência na taxa de sobrevivência de implantes dentais (3, 15). A formação clínica, o nível de treinamento e instrução, a quantidade de implantes instalados e complexidade cirúrgica dos casos clínicos são os principais pontos de investigação.

2.1 Odontologia baseada em evidências

A odontologia baseada em evidências pode ser definida como a aplicação consciente e cuidadosa da melhor evidência disponível para a tomada de decisões na conduta a ser proposta a um paciente frente a uma condição clínica (16). Fundamenta-se no tripé formado pela integração da experiência do profissional, com a melhor evidência científica disponível, e em sintonia com as vontades e valores do paciente. Nesse contexto, as revisões sistemáticas e meta-análises, no topo da pirâmide de evidência, têm ganhado especial destaque nos periódicos da literatura odontológica na última década.

A revisão sistemática é uma pesquisa que utiliza a busca em bancos de dados disponíveis na literatura para, por meio de critérios de elegibilidade, responder a uma pergunta específica, avaliar a condição clínica presente e formatar novos estudos (17). A questão focal, um elemento importante no desenvolvimento de uma revisão sistemática, deve considerar quatro aspectos importantes: os participantes da pesquisa (P), qual a intervenção que será avaliada (I), qual o tipo de comparação que será feito (C) e qual será o desfecho ou “*outcome*” que será analisado (O), formando o acrônimo em inglês “PICO”.

O uso de métodos sistemáticos e explícitos permite identificar vieses e direcionar o desenvolvimento de novos projetos, investigações e métodos de pesquisa (18). A revisão sistemática auxilia na integração de estudos sobre determinadas terapêuticas e intervenções com seus respectivos resultados, na reprodutibilidade e atualização da técnica e da identificação de assuntos que necessitem de evidências científicas (17).

A meta-análise é o emprego de técnicas estatísticas que integram e condensam os resultados dos estudos incluídos em uma revisão sistemática (19). Quando se combinam informações de todos os estudos relevantes, pode-se encontrar estimativas precisas sobre os efeitos das medidas de saúde avaliadas para um determinado problema clínico (17).

Os profissionais da saúde, na busca da melhor evidência para embasar suas condutas e decisões clínicas, têm contado com o auxílio das revisões sistemáticas. Quando bem conduzidas, elas podem metodicamente identificar, selecionar, acessar e sintetizar aspectos relevantes da pesquisa, esclarecendo benefícios e riscos de determinado fármaco, dispositivo ou técnica. Assim, as revisões sistemáticas podem ser essenciais para os clínicos, que desejam integrar evidências de pesquisas científicas à sua prática clínica, para os pacientes se informarem sobre o seu próprio tratamento, para os pesquisadores, organizações de profissionais em saúde, cidadãos contribuintes e líderes da saúde pública nacional nortear projetos futuros.

No contexto da implantodontia, apesar da literatura apresentar discussões quanto aos fatores que influenciam a osseointegração, nem todos os estudos provêm de ensaios clínicos controlados e randomizados ou de estudos de coorte prospectivos de qualidade e com rigor metodológico. A análise sistemática, a caracterização dos riscos de viés e a comparação de resultados para se chegar a evidências científicas mais precisas, se fazem necessárias para a correta identificação dos fatores que possam influenciar, positiva ou negativamente, a osseointegração e a sobrevivência de implantes dentais.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo desta tese é identificar as evidências científicas quanto à influência dos fatores locais, sistêmicos e da experiência do cirurgião na osseointegração de implantes dentais, por meio de três revisões sistemáticas distintas e responder:

1. A administração local e sistêmica de estatinas pode aprimorar o processo de osseointegração?
2. A taxa de sobrevivência de implantes dentais em pacientes idosos é menor quando comparado a pacientes jovens?
3. A taxa de sobrevivência de implantes dentais instalados por cirurgiões experientes é similar àqueles instalados por cirurgiões inexperientes?

4 CAPÍTULO I: ESTATINAS

A influência das estatinas na osseointegração: uma revisão sistemática de estudos em modelos animais.

4.1 Introdução

O aumento das instalações de implantes dentais imediatamente carregados e sua ancoragem em tecido ósseo de baixa densidade levou a uma necessidade de acelerar e aprimorar o processo de osseointegração. Em alguns grupos, tais como pacientes com osteoporose, esta necessidade pode ser ainda maior. Pesquisas anteriores demonstraram que a osteoporose pode prejudicar o processo de osseointegração em um modelo experimental (1, 2). Neste contexto, vários estudos têm relatado estratégias para promover a osseointegração, como o uso de fatores de crescimento e células-tronco, desenvolvimento de nano partículas e nanotecnologia, aplicação de novas ligas de titânio e uso de medicamentos.

A aplicação das estatinas (HMG-CoA) como agentes terapêuticos na hipercolesterolemia tem sido de grande importância na redução de níveis elevados de colesterol no sangue (3, 4). Pesquisas recentes demonstraram que os efeitos das estatinas não estão limitados às suas propriedades de redução lipídica, mas atuam também como anabolizantes do tecido ósseo (4). Estudos *in vivo* e *in vitro* revelaram que as estatinas podem reduzir a atividade dos osteoclastos, ativar a diferenciação osteoblástica e a formação óssea e têm efeitos benéficos na densidade óssea (2, 4-7). Em particular, aumentam a expressão da proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2) e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (4, 8).

Alguns estudos em animais sugeriram que a ação benéfica das estatinas no tecido ósseo poderia promover a osseointegração de implantes de titânio aumentando a área de contato osso/implante, a área óssea e a densidade óssea (2, 9). Estudos *in vitro* indicaram que as superfícies de titânio revestidas por estatina podem promover e estimular a diferenciação osteoblástica (10, 11).

O objetivo desta revisão foi avaliar a influência das estatinas na osseointegração de implantes de titânio. Uma pesquisa preliminar revelou que, até o momento, não foram publicados ensaios clínicos com o uso deste fármaco em seres humanos com o propósito de melhorar a osseointegração, apenas estudos em animais utilizando diferentes modelos experimentais para este objetivo. Assim, a seguinte questão focal foi elaborada: "A administração sistêmica ou local de estatinas é mais eficaz do que o tratamento controle (não uso de estatinas) no processo de osseointegração de implantes?"

4.2 Material e Métodos

Essa revisão sistemática está de acordo com os itens da *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (12).

4.2.1 Critérios de inclusão

Os estudos foram incluídos nesta revisão sistemática quando preenchiam os seguintes critérios de elegibilidade: a) estudos originais em inglês (ensaios clínicos e experimentais em animais); b) avaliação de implantes de titânio influenciados por estatinas; c) presença de um grupo controle; e d) desfechos que considerassem área de contato osso/implante (BIC), testes mecânicos ou outra avaliação histológica. Estudos que utilizaram implantes inseridos na cavidade medular foram excluídos. Não foram incluídas cartas ao editor, revisões, séries de casos, relatos de casos e estudos *in vitro*.

4.2.2 Estratégia de busca

Uma busca sistemática de literatura foi realizada nos bancos de dados MEDLINE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE e Cochrane Library até 15 de março de 2016. As pesquisas foram realizadas utilizando as seguintes palavras-chave: #1: (simvastatin OR statin); #2: (osseointegration OR bone implant contact OR BIC); #3: (torque OR push in OR push out OR pull out AND implant); (#1 AND #3); and (#1 AND #4). Após a seleção eletrônica inicial, os autores buscaram manualmente outros artigos publicados potencialmente relevantes e examinaram as bibliografias dos estudos identificados.

Na primeira fase da revisão, dois revisores (DIS e MCZD) selecionaram de forma independente os títulos e resumos identificados pela estratégia de busca. As discordâncias foram resolvidas por discussão e consenso. Estudos que preencheram os critérios de inclusão ou aqueles com informações pouco claras no título e resumo, foram selecionados para avaliação do artigo completo na segunda fase da revisão, que foi realizada pelos mesmos revisores. As razões de rejeição dos estudos foram registradas.

4.2.3 Extração de dados

As publicações que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos utilizando formulários de avaliação padronizados (13) (anexo A). Na ausência de informações, os autores dos artigos originais foram contatados e solicitados a fornecer detalhes relevantes para a condução da presente revisão.

4.2.4 Avaliação da qualidade

Para avaliar a qualidade dos estudos incluídos nesta revisão, utilizou-se a Ferramenta de Colaboração Cochrane para Avaliar o Risco de Viés (14).

Resumidamente, os revisores consideraram os seguintes pontos e quesitos: viés de seleção (randomização e ocultação de alocação), viés de desempenho (cegamento dos pesquisadores), viés de detecção (cegamento dos avaliadores dos desfechos), viés de atrito (dados dos resultados incompletos), vieses de informação e outros vieses. Estes foram classificados como adequados (+), inadequados (-) ou ambíguos (?). Com base nesses domínios, o risco de viés foi julgado como a) baixo risco de viés se todos os critérios fossem atendidos (randomização e ocultação de alocação adequadas, uma resposta “sim” a todas as perguntas sobre a completude dos dados do desfecho e cegamento, e uma resposta “não” às outras fontes de viés; b) ambíguo se um ou mais critérios foram parcialmente atendidos; ou c) um alto risco de viés se um ou mais critérios não forem cumpridos.

4.3 Resultados

Inicialmente, 312 referências foram identificadas eletronicamente. Nenhuma referência adicional foi selecionada manualmente. Após avaliação do título e resumo, foram excluídos 291 trabalhos. Os textos completos dos 21 artigos restantes foram considerados para leitura detalhada. Destas publicações, 17 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídas na revisão (Figura 4.1). O índice kappa entre os examinadores foi de 0,84.

4.3.1 Descrição dos estudos e modelos experimentais

Os dados referentes às características dos artigos incluídos estão apresentados na tabela 4.1. Não foram encontrados ensaios clínicos controlados randomizados. Dez artigos foram estudos prospectivos em animais, seis estudos foram paralelos e em uma publicação nenhuma classificação epidemiológica foi aplicável. Os estudos foram realizados na China, Brasil, Japão, República da Coreia, Suíça e Turquia. Fundações de pesquisa ou programas de bolsas universitárias apoiaram treze trabalhos total ou parcialmente. Um estudo (15) foi apoiado por um

fabricante de sistemas de implantes dentários e três trabalhos (16, 17, 18) não forneceram informações de financiamento.

Os estudos testaram diferentes modelos animais: ratos Wistar e Sprague-Dawley saudáveis, ovariectomizados e osteopênicos e coelhos Nova Zelândia. O período de acompanhamento variou de 1 a 12 semanas. No total, 1458 implantes foram utilizados em todos os trabalhos. Apenas um artigo (17) relatou o valor do torque de inserção, entre 10 a 15N em ratos Wistar. Os tipos de ligas reportadas foram: titânio comercialmente puro, titânio de grau 4 e ligas Ti-6Al-4V. Os tipos de tratamentos de superfícies testadas foram usinadas; jateadas; jateadas com ataque ácido; jateadas com óxido de alumínio e ataque ácido e revestido com hidroxiapatita. A ocorrência de efeitos adversos ou complicações pós-operatórias foi relatada em três ensaios devido às complicações de reparo (15), acidentes durante a anestesia (19) e infecção (19, 20).

4.3.2 Rota de administração

Em sete ensaios, as estatinas foram administradas sistemicamente por injeções subcutâneas, intraperitoneais, injeções cutâneas de microesferas contendo fluvastatina ou por via oral. Em dez estudos, as estatinas foram administradas localmente, por injeções nos alvéolos cirúrgicos antes da colocação do implante, injeção no fêmur (fossa intercondilar) ou revestidas nas superfícies do implante.

4.3.3 Avaliação da qualidade

Apenas um dos estudos relatou um método adequado de randomização. Nenhum dos ensaios relatou métodos adequados de ocultação da alocação. Seis artigos realizaram cegamento dos examinadores com relação aos implantes instalados. O número de animais, utilizados tanto no início quanto no final do ensaio, foi descrito em nove artigos. Portanto, com base nos critérios estabelecidos pela

presente revisão, todos os estudos foram considerados com alto risco de viés (Figura 4.2).

4.3.4 Área de contato osso/implante (BIC)

Onze artigos apresentaram dados histomorfométricos das áreas de contato osso/implante. Todos mostraram um aumento significativo de BIC nos grupos experimentais. Quatro estudos (9, 21-23) mostraram resultados significativos para o aumento de BIC em comparação com os grupos controle após pelo menos 2 semanas de experimentação. Quatro ensaios (15, 20, 24, 25) mostraram diferenças significativas dentro de pelo menos 4 semanas, e dois estudos (19, 26) mostraram essas diferenças dentro de 12 semanas. Um ensaio (2) encontrou uma melhoria significativa no BIC apenas no osso esponjoso dentro de 28 e 84 dias.

4.3.5 Volume ósseo (BV)

Apenas quatro artigos apresentaram dados histomorfométricos sobre as medidas de volume ósseo. No entanto, todos eles mostraram um volume ósseo significativamente maior nos grupos experimentais com estatinas. Três estudos (21, 22, 27) indicaram uma melhoria significativa no volume ósseo em comparação com o grupo controle após pelo menos 2 semanas. Um trabalho (28) mostrou resultados significativos dentro de 4 semanas.

4.3.6 Área óssea (BA)

Sete estudos apresentaram dados histomorfométricos quanto à área óssea. Todos eles demonstraram uma área óssea significativamente maior nos grupos experimentais com estatinas. Dois estudos (9, 23) mostraram a área significativamente maior em comparação com os grupos controle após pelo menos 2 semanas. Um ensaio (20) mostrou diferenças significativas dentro de 4 e 12

semanas, e dois estudos (19, 26) mostraram diferenças dentro de 12 semanas. Uma publicação (2) encontrou diferenças significativas apenas no osso esponjoso dentro de 28 e 84 dias. Um estudo (15) mostrou uma maior área em 2 semanas no grupo teste, no entanto, após 4 semanas, as diferenças entre os grupos não eram mais detectáveis.

4.3.7 Densidade óssea (BD)

Apenas quatro ensaios apresentaram dados histomorfométricos sobre densidade óssea. Todos eles mostraram densidade significativamente maior nos grupos experimentais com estatinas. Três estudos (24, 25, 28) indicaram resultados estatisticamente significativos em comparação com os grupos controle após pelo menos 4 semanas. Uma publicação (2) encontrou diferenças estatisticamente significativas apenas no osso esponjoso entre 28 e 84 dias de observação.

4.3.8 Testes mecânicos

Dez estudos apresentaram dados sobre testes mecânicos, incluindo análise de remoção por torque, *push-out*, *pull-out* e *push-in*, para avaliar a força do osso recém-formado ao redor dos implantes. Oito estudos (18, 19, 21, 22, 26-29) mostraram resultados significativos para os grupos experimentais com estatinas em comparação com os grupos controle após pelo menos 2 semanas. Uma publicação (16) mostrou resultados significativos após 56 dias. Um ensaio (15) não encontrou nenhum impacto significativo no teste de remoção por torque nos grupos experimentais com estatinas.

4.4 Discussão

Até onde pudemos identificar, esta é a primeira revisão sistemática que avaliou a eficácia de estatinas para osseointegração *in vivo*. Embora os 17 estudos selecionados sejam muito heterogêneos, observamos que a aplicação sistêmica e local de estatinas aprimorou as áreas contato osso/implante, volume ósseo, área óssea e densidade óssea para diferentes concentrações e períodos de avaliação. A metanálise não foi realizada porque os estudos incluíram diferentes espécies de animais e métodos variáveis de administração e concentração das estatinas. Além disso, foram observados períodos variáveis de observação e diferentes abordagens para a análise da formação óssea com sistemas de unidades de medida divergentes.

Sabe-se que estudos experimentais envolvem metodologias e análises difíceis de serem padronizadas, incluindo o mascaramento na alocação dos animais. Apesar do notável trabalho realizado pelos autores dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, apenas um artigo relatou um método adequado de randomização, e apenas seis publicações mencionaram cegamento dos examinadores quanto à análise dos resultados, o que aumenta o risco de viés e reduz a força da evidência científica.

No que se refere às áreas de contato osso/implante, algumas considerações devem ser realçadas. Nos estudos de via de administração sistêmica, os resultados positivos foram diretamente relacionados a uma maior concentração de estatinas e períodos de observação mais longos. Encontrou-se pouca ou nenhuma diferença nos grupos comparativos com uma semana de seguimento ou para aplicações inferiores a 5 mg/kg por dia. Em contraste, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em todos os estudos que avaliaram 12 semanas de seguimento e concentrações maiores ou iguais a 5 mg/kg por dia. Embora o uso sistêmico de estatinas indique resultados positivos, o metabolismo rápido do fígado requer concentrações mais altas de estatinas para expressar uma função osteogênica (28, 30). Por outro lado, as estatinas tópicas que estão associadas a um veículo que retarda seu metabolismo podem promover a formação óssea e aumentar os valores de torque necessário para remover o implante (16).

Para uso local das estatinas, foi difícil encontrar uma dose/concentração ideal devido às aplicações amplamente divergentes, que variaram desde injeções transoperatórias até o revestimento de implantes. Além disso, os animais utilizados foram de diversas espécies e apresentaram condições sistêmicas diferentes, o que dificultou o estabelecimento de uma dose ideal. No entanto, como ocorreu com o uso sistêmico, os resultados positivos também parecem ser dose-dependentes, sugerindo que os efeitos mais relevantes ocorram em concentrações mais altas. Resultados semelhantes foram observados no volume e densidade óssea. Em relação à área óssea, dois estudos (9, 23) compararam os resultados obtidos em 4 e 12 semanas com o uso local de estatinas e não revelaram diferenças significativas entre esses períodos. Um estudo (15) não conseguiu identificar diferenças entre 2 e 4 semanas. Estes resultados sugerem que o efeito das estatinas, localmente aplicadas, ocorreu nos estágios iniciais da cicatrização. Embora nenhum dos estudos incluídos tenha relatado efeitos adversos, publicações têm mostrado que a aplicação tópica de altas doses de sinvastatina pode causar inflamação local (31, 32) e osteólise (33).

Oito estudos utilizaram ratos ovariectomizados como modelo animal. Em três ensaios, as estatinas foram administradas sistemicamente, e em cinco, foram administradas localmente. Em todos os estudos, as estatinas promoveram a osseointegração no grupo experimental. O efeito positivo em modelos com osteoporose e osteopenia revela uma possível aplicação clínica de grande interesse.

Os resultados dos testes mecânicos mostraram uma grande variabilidade nos métodos de medição, mas os resultados foram igualmente dependentes da concentração do fármaco e períodos mais longos de avaliação. Apenas um estudo não encontrou diferenças significativas em relação ao grupo controle (15).

Os efeitos positivos na osseointegração podem estar correlacionados com a ação da estatina no tecido ósseo. Além de aumentar a expressão dos dois importantes fatores anabólicos, a proteína morfogênica óssea 2 (BMP-2) (5) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (8), as estatinas são conhecidas por regular a função dos osteoblastos aumentando a expressão da sialoproteína óssea, osteocalcina e colágeno tipo I (2, 8) e por reduzir a atividade dos osteoclastos (5, 8).

Mesmo com as dificuldades encontradas na verificação dos padrões de uso de estatinas sistêmica e/ou local que podem fornecer evidências claras de seu papel na melhoria da osseointegração de implantes de titânio, os resultados sugeriram

efeitos positivos. Os pesquisadores devem ser encorajados a implementar estudos mais padronizados e com baixo risco de viés, visando alcançar uma dose ideal para o desenvolvimento de um ensaio clínico de fase 1.

4.5 Conclusão

Apesar dos resultados dos estudos incluídos apontarem para efeitos benéficos, estudos padronizados e com menor risco de viés são necessários para esclarecer o papel das estatinas na osseointegração.

4.6 Referências

1. Duarte PM, Goçaves PF, Casati MZ, Sallun EA, Nociti FH. Age-related and surgically induced estrogen deficiencies may differently affect bone around titanium implants in rats. *J Periodontol*. 2005 Sep;76(9): 1496-501.
2. Du Z, Chen J, Yan F, Xiao Y. Effects of Simvastatin on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Feb;20(2):145-50. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01630
3. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*. 2000 Jan 18;101(2):207-13
4. Papadimitriou K, Karkavelas G, Vouros I, Kessopoulou E, Konstantinidis A. Effects of local application of simvastatin on bone regeneration in femoral bone defects in rabbit. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Mar;43(2):232-7. doi: 10.1016/j.jcms.2014.11.011.
5. Mundy G, Garret R, Harris S, Chan J, Chen D., Rossini G., Boyce B., Zhao M., Gutierrez G. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science*. 1999 Dec 3;286(5446):1946-9.
6. Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, Horiuchi N. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jan 26;280(3):874-7.

7. Ayukawa Y, Yasukawa E, Moriyama Y, Ongino Y, Wada H., Atsuta I., Koyano K. Local application of statin promotes bone repair through the suppression of osteoclasts and the enhancement of osteoblasts at bone healing sites in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Mar;107(3):336-42.
8. Maeda T, Kwane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factors expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology.* 2003 Feb;144(2):681-92.
9. Fang W, Zhao S, He F, Li L, Yang G. Influence of simvastatin-loaded implants on osseointegration in an ovariectomized animal model. *Biomed Res Int.* 2015;2015:831504. doi: 10.1155/2015/831504
10. Yang F, Zhao SF, Zhang F, He F, Yang G. Simvastatin-loaded porous implant surfaces stimulate preosteoblasts differentiation: an in vitro study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 May;111(5):551-6. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.06.018.
11. Walter MS, Frank MJ, Rubert M, Monjo M, Lyngstadaas S.P., Haugen H.J. Simvastatin-activated implant surface promotes osteoblast differentiation in vitro. *J Biomater Appl.* 2014 Feb;28(6):897-908. doi: 10.1177/0885328213486364.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):1006-12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
13. Chambrone L, Chambrone LA, Lima LA. Effects of occlusal overload on peri-implant tissue health: a systematic review of animal-model studies. *J Periodontol.* 2010 Oct;81(10):1367-78. doi: 10.1902/jop.2010.100176.
14. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* September 2011; version 5.0.1. Available at: www.cochrane-handbook.org. Accessed in December 01, 2015.
15. Stadlinger B, Korn P, Tödtmann N, Eckelt U, Range U., Bürki A., Ferguson S.J., Kramer I., Kautz A., Schnabelrauch M., Kneissel M., Schlotting F. Osseointegration of biochemically modified implants in an osteoporosis rodent model. *Eur Cell Mater.* 2013 Jul 8;25:326-40.
16. Faraco-Schwed FN, Manguiera LM, Ribeiro JV, Antao Ada S, Shibli JA. Removal torque analysis of implants in rabbit tibia after topical application of simvastatin gel. *J Oral Implantol.* 2014 Feb;40(1):53-9. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00128.
17. Nyan M, Hao J, Miyahara T, Noritake K, Rodriguez R., Kasugai S. Accelerated and enhanced bone formation on novel simvastatin-loaded porous titanium oxide surfaces. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014 Oct;16(5):675-83.

18. Kwon YD, Yang DH, Lee DW. A titanium surface-modified with nano-sized hydroxyapatite and simvastatin enhances bone formation and osseointegration. *J Biomed Nanotechnol.* 2015 Jun;11(6):1007-15.
19. Tao ZS, Zhou WS, Bai BL, Cui W, Lv Y.X., Yu X.B., Huang Z.L., Tu K.K., Zhou Q., Sun T., Li H., Yang L. The effects of combined human parathyroid hormone (1-34) and simvastatin treatment on the interface of hydroxyapatite-coated titanium rods implanted into osteopenic rats femurs. *J Mater Sci Mater Med.* 2016 Mar;27(3):43.
20. Zhao S, Wen F, He F, Liu L, Yang G. In vitro and *in vivo* evaluation of the osteogenic ability of implant surfaces with a local delivery of simvastatin. *Inter J Oral Maxillofac Implants.* 2014 Jan-Feb;29(1):211-20. doi: 10.11607/jomi.3147.
21. Moriyama Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Koyano K. Topical application of statin affects bone healing around implants. *Clin Oral Implants Res.* 2008 Jun;19(6):600-5. doi: 10.1111/j.1600-0501.2007.01508.
22. Masuzaki T, Ayukawa Y, Moriyama Y, Jinno Y, Atsuta I., Ongino Y., Koyano K. The effect of a single remote injection of statin-impregnated poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres on osteogenesis around titanium implants in rat tibia. *Biomaterials.* 2010 Apr;31(12):3327-34. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.016.
23. Yang G, Song L, Guo C, Zhao S, Liu L., He F. Bone responses to simvastatin-loaded porous implant surfaces in an ovariectomized model. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012 Mar-Apr;27(2):369-74.
24. Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. *Clin Oral Implants Res.* 2004 Jun;15(3):346-50.
25. Ayukawa Y, Ogino Y, Moriyama Y, Atsuta I, Jinno Y., Kihara M., Tsukiyama Y., Koyano K. Simvastatin enhances bone formation around titanium implants in rat tibiae. 2010 Feb;37(2):123-30. doi: 10.1111/j.1365-2842.2009.02011.
26. Tao ZS, Zhou WS, Tu KK, Huang ZL, Zhou Q., Sun T., Lv Y.X., Cui W., Yang L. The effects of combined human parathyroid hormone (1-34) and simvastatin treatment on osseous integration of hydroxyapatite-coated titanium implants in the femur of ovariectomized rats. *Injury.* 2015 Nov;46(11):2164-9. doi: 10.1016/j.injury.2015.08.034.
27. Moriyama Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Todo M., Takao Y., Koyano K. Local application of fluvastatin improves peri-implant bone quantity and mechanical properties: a rodent study. *Acta Biomater.* 2010 Apr;6(4):1610-8. doi: 10.1016/j.actbio.2009.10.045.
28. Tan J, Yang N, Fu X, Cui Y., Guo Q., Ma T., Yin X., Leng H., Song C. Single-dose local simvastatin injection improves implant fixation via increased angiogenesis and bone formation in an ovariectomized rat model. *Med Sci Monit.* 2015 May 18;21:1428-39. doi: 10.12659/MSM.892247.

29. Başarir K, Erdemli B, Can A, Erdemli E, Zeyrek T. Osseointegration in arthroplasty: can simvastatin promote bone response to implants? *Int Orthop*. 2009 Jun;33(3):855-9.
30. Yin H, Li J, Yu X, Fu Z. Effects of simvastatin on osseointegration in a canine total hip arthroplasty model: an experimental study. *J Arthroplasty*. 2011 Dec;26(8):1534-9. doi: 10.1016/j.arth.2010.10.008.
31. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling R.R., Ojha J., Bhattacharyya I., Marx D.B., Reinhardt R.A. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol*. 2002 Oct;73(10):1141-8.
32. Nyan M, Sato D, Kihara H, Machida T., Ohya K. & Kasugai S. Effects of the combination of alpha-tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Mar;20(3):280-7. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01639.x.
33. Pauly S, Back DA, Kaeppler K, Haas N.P., Schmidmaier G., Wildemann. Influence of statins locally applied from orthopedic implants on osseous integration. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Oct 26;13:208. doi: 10.1186/1471-2474-13-208.

Tabela 4.1 - Características dos estudos incluídos

Estudo	Método	Modelo animal	Seguimento	Estatina	Intervenção	Desfechos
Ayukawa et al., 2004 ²⁴	<i>In vivo</i> , estudo paralelo, um grupo teste.	10 ratas fêmeas receberam implantes de titânio em ambas as tíbias.	30 dias	Sinvastatina	Implantes de titânio comercialmente puros com 1.0mm de diâmetro e 1.5mm de altura. O grupo experimental recebeu 10mg/kg/ dia de sinvastatina intraperitoneal.	Contato osso/implante Densidade óssea.
Ayukawa et al., 2010 ²⁵	<i>In vivo</i> , estudo paralelo, quatro grupos teste.	60 ratas fêmeas receberam implantes de titânio em ambas as tíbias.	30 dias	Sinvastatina	Implantes de titânio comercialmente puros com 1.0mm de diâmetro e 1.5mm de altura. Os grupos experimentais receberam administrações diárias de sinvastatina nas seguintes concentrações: 1. 0.125mg/kg 2. 1mg/kg 3. 5mg/kg 4. 10mg/kg	Contato osso/implante Densidade óssea.
Başarir et al., 2009 ²⁹	<i>In vivo</i> , estudo paralelo, um grupo teste.	20 coelhos machos New Zealand receberam implantes de titânio em ambos os fêmures.	6 semanas	Sinvastatina	Implantes de titânio jateados com diâmetro de 5.0mm e comprimento de 10mm. O grupo teste recebeu injeções subcutâneas de 50mg/kg/dia de sinvastatina.	Porcentagem de crescimento ósseo <i>Pull-out test.</i>

Du et al., 2009 ²	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, um grupo teste.	54 ratas Sprague-Dawley ovariectomizadas receberam implantes de titânio nas tíbias esquerdas..	28 e 84 dias.	Sinvastatina	implantes de titânio comercialmente puros com 2.0mm de diâmetro e 1.0mm de altura. O grupo experimental recebeu 10mg/kg/ dia de sinvastatina via oral.	Contato osso/implante Densidade óssea. Área óssea
Fang et al., 2015 ⁹	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, dois grupos testes	36 ratas Sprague-Dawley ovariectomizadas receberam implantes de titânio em ambas as tíbias..	2, 4 e 12 semanas	Sinvastatina	Implantes de titânio jateados com diâmetro de 2.2mm e comprimento de 4mm. Os grupos experimentais receberam deposições nas superfícies dos implantes de nanohidroxiapatita com sinvastatina nas seguintes concentrações: 1. 10^{-7} M 2. 10^{-6} M	Contato osso/implante Área óssea
Faraco-Schwed et al., 2014 ¹⁶	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, um grupo teste	16 coelhos machos New Zealand receberam implantes de titânio na tíbia direita	28 e 56 dias.	Sinvastatina	Implantes de titânio jateados com óxido de alumínio e com ataque ácido com diâmetro de 3.25mm e comprimento de 8.5mm. O alvéolo cirúrgico recebeu um gel de sinvastatina na concentração de 30mg/ml previamente à instalação do implante.	Remoção por torque

Kwon et al., 2015 ¹⁸	<i>In vivo</i> , dois grupos testes	4 coelhos machos New Zealand receberam implantes de titânio na tibia e na cabeça do fêmur em ambos os lados.	4 semanas	Sinvastatina	Implantes de titânio com diâmetro de 3.5mm e comprimento de 8.5mm. O grupo experimental recebeu deposições nas superfícies dos implantes de nanohidroxiapatita com sinvastatina (1mg, 2.4µmol).	Remoção por torque Volume ósseo
Masuzaki et al., 2010 ²²	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, dois grupos testes	40 ratas Sprague-Dawley receberam implantes de titânio em ambas as tíbias.	2 e 4 semanas	Fluvastatina	Implantes de titânio com diâmetro de 1.0mm e comprimento de 1.5mm. Microesferas contendo fluvastatina (0.5 mg/kg ou 1.0mg/kg) foram injetadas uma única vez, subcutâneo.	<i>Push-out test</i> Contato osso/implante Volume ósseo
Moriyama et al., 2008 ²¹	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, três grupos testes	60 ratas fêmeas receberam implantes de titânio em ambas as tíbias.	1 e 2 semanas	Fluvastatina	implantes de titânio comercialmente puros com 1.0mm de diâmetro e 1.5mm de altura. O alvéolo cirúrgico recebeu previamente à instalação do implante, nas seguintes concentrações: 1. 3µg fluvastatina com PGA. 2. 15µg fluvastatina com PGA. 3. 75µg fluvastatina com PGA.	<i>Push-out test</i> Contato osso/implante Volume ósseo

Moriyama et al., 2010 ²⁷	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, quatro grupos testes	126 ratas Wistar receberam implantes em ambas as tíbias.	1, 2 e 4 semanas	Fluvastatina	<p>Implantes de titânio comercialmente puros com 1.0mm de diâmetro e 1.5mm de altura.</p> <p>O alvéolo cirúrgico recebeu previamente à instalação do implante, nas seguintes concentrações:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 3µg fluvastatina com PGA.. 2. 15µg fluvastatina com PGA. 3. 75µg fluvastatina com PGA. 4. 300µg fluvastatina com PGA. 	<p><i>Push-in test</i></p> <p>Contato osso/implante</p> <p>Volume ósseo</p>
Nyan et al., 2014 ¹⁷	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, três grupos testes	36 ratos Wistar receberam implantes em ambas as tíbias	2 e 4 semanas.	Sinvastatina	<p>Implantes de titânio com 1.8 mm de diâmetro e 5.0 mm de altura.</p> <p>Sinvastatina foi dissolvida em etanol e aplicada na superfície do implante nas seguintes concentrações:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 25µg 2. 50µg 	<p>Contato osso/implante</p> <p>Volume ósseo</p> <p>Taxa de aposição mineral</p>

Standliger et al., 2013 ¹⁵	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, três grupos testes	160 ratas Wistar ovariectomizadas e 64 ratas Wistar, receberam implantes de titânio na metáfise da tíbia proximal esquerda	2 e 4 semanas.	Sinvastatina	Implantes de titânio (grau 4) com superfícies jateadas e com ataque ácido com diâmetro de 1.1mm e comprimento de 3.0mm. Os implantes teste foram revestidos com sinvastatina-quitosan com 35µg de sinvastatina por implante.	Contato osso/implante Área óssea Análise de remoção por torque
Tan et al., 2015 ²⁸	<i>In vivo</i> , estudo paralelo, dois grupos testes	48 ratas Sprague-Dawley ovariectomizadas, receberam implantes de titânio na tíbia esquerda	4 semanas.	Sinvastatina	Implantes com liga de titânio (Ti-6Al-4V) com diâmetro de 1.5mm e comprimento de 10.0mm. A sinvastatina foi injetada nos fêmures com as seguintes concentrações: 1. 5mg 2. 10mg	<i>Push-in test</i> Densidade óssea Volume ósseo Taxa de aposição mineral Porcentagem de osseointegração
Tao et al., 2015 ²⁶	<i>In vivo</i> , estudo paralelo, três grupos testes	50 ratas Sprague-Dawley ovariectomizadas, receberam implantes de titânio em ambos os fêmures.	12 semanas.	Sinvastatina	Implantes de titânio jateados e revestidos com hidroxiapatita com diâmetro de 1.5mm e comprimento de 20.0 mm. O grupo experimental recebeu, por via oral, 5mg/kg/ dia de sinvastatina.	Contato osso/implante Área óssea <i>Push-out test</i>

Tao et al., 2016 ¹⁹	<i>In vivo</i> , estudo paralelo, três grupos testes	40 ratas Sprague-Dawley osteopênicas, receberam implantes de titânio em ambos os fêmures.	12 semanas.	Sinvastatina	Implantes de titânio jateados e revestidos com hidroxiapatita com diâmetro de 1.5mm e comprimento de 20.0 mm. O grupo experimental recebeu, por via oral, 25mg/kg/ dia de sinvastatina	Contato osso/implante Área óssea <i>Push-out test</i>
Yang et al., 2012 ²³	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, dois grupos testes	50 ratas Sprague-Dawley ovariectomizadas, receberam implantes de titânio em ambas as tíbias.	1, 2, 4 e 12 semanas.	Sinvastatina	Implantes de titânio jateados com diâmetro de 2.2mm e comprimento de 4.0mm. Sinvastatina foi dissolvida em etanol e aplicada na superfície do implante nas seguintes concentrações: 1. $10^{-7}M$ 2. $10^{-6}M$	Contato osso/implante Área óssea
Zhao et al., 2014 ²⁰	<i>In vivo</i> , estudo prospectivo, quatro grupos testes	16 ratas Sprague-Dawley ovariectomizadas, receberam implantes de titânio em ambas as tíbias.	4 e 12 semanas.	Sinvastatina	Implantes de titânio comercialmente puros com diâmetro de 2.2mm e comprimento de 4.0mm. Os implantes teste foram revestidos com sinvastatina nas seguintes concentrações: 1. $10^{-7}mol/L$ 2. $10^{-6}mol/L$ 3. $10^{-5}mol/L$ 4. $10^{-4}mol/L$	Contato osso/implante Área óssea

Figura 4.1 - Organograma do processo de busca e seleção dos artigos

Figura 4.2 - Análise qualitativa dos artigos incluídos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ayukawa et al , 2004	?	?	?	?	?	?	
Ayukawa et al 2010	?	?	?	?	?	?	
Basarir et al 2009	?	?	?	?	+	?	
Du et al , 2009	+	?	?	?	?	?	
Fang et al 2015	?	?	?	?	+	?	
Faraco- Schwed et al 2014	?	?	?	?	?	?	?
Kwon et al 2015	?	?	?	?	+	?	?
Masuzaki et al 2010	?	?	?	?	?	?	
Moriyama et al 2008	?	?	?	?	?	?	
Moriyama et al 2010	?	?	?	+	?	?	
Nyan et al, 2014	?	?	?	+	?	?	?
Stadlinger et al 2013	?	?	?	?	+	?	
Tan et al 2015	?	?	?	+	+	?	
Tao et al 2015	?	?	?	?	+	?	
Tao et al 2016	?	?	?	+	+	?	
Yang et al 2012	?	?	?	+	+	?	
Yin et al 2011	?	?	?	?	+	?	
Zhao et al 2014.	?	?	?	+	+	?	

5 CAPÍTULO II: ENVELHECIMENTO

Perda de implantes dentais em pacientes idosos *versus* pacientes jovens: uma revisão sistemática e meta-análise.

5.1 Introdução

De acordo com a monografia da RAND preparada para a Comissão Europeia (1), quase todos os países europeus experimentam uma diminuição das taxas de fertilidade e, conseqüentemente, o envelhecimento das suas populações. A fertilidade caiu abaixo do nível de substituição (2,1 filhos por casal). Ao mesmo tempo, a proporção da população idosa continua a crescer. Nos Estados Unidos, cerca de um em cada sete pessoas é considerado um americano idoso (2). Estas observações são particularmente interessantes, uma vez que os idosos são o grupo populacional com maior índice de perda dentária e, apesar da redução significativa do edentulismo, a taxa de declínio pode ser compensada pelo crescimento populacional e pelo envelhecimento (3).

Neste contexto, a terapia com implantes dentários osseointegrados revela-se uma alternativa às reabilitações convencionais, como dentaduras completas ou parciais, cuja falta de estabilidade, retenção e diminuição da capacidade de mastigação são as principais queixas de pacientes idosos (4). A osseointegração, no entanto, é dependente da qualidade óssea, bem como da cicatrização tecidual, que poderiam ser alteradas pelo envelhecimento. O aumento da taxa de falhas dos implantes foi encontrado em mandíbulas com baixa qualidade óssea, devido à dificuldade em obter estabilidade inicial e falta de resistência mecânica (5), uma apresentação mais provável de ser encontrada em pacientes idosos (6, 7).

Algumas condições sistêmicas relacionadas ao envelhecimento devem ser consideradas ao planejar tratamentos com implantes dentários. A osteoporose, condição que aumenta com a idade, mostrou prejudicar o processo de osseointegração em modelos experimentais (8, 9). Além disso, na menopausa, as reduções no nível de estrogênio estão associadas ao aumento da reabsorção óssea (7, 10). Nos homens com 70 anos ou mais, a perda da densidade mineral também

pode ser observada (7). Uma meta-análise recente avaliou as taxas de sobrevivência de implantes em mandíbulas parcialmente e completamente edêntulas de pacientes idosos (11). No entanto, questiona-se se as taxas de sobrevivência são inferiores às observadas em grupos mais jovens. Uma pesquisa bibliográfica preliminar revelou que a associação entre perda de implantes dentários e envelhecimento tem sido descrita principalmente em estudos retrospectivos observacionais. Nestas publicações, a relação temporal entre exposição e resultado é difícil de avaliar. Esta característica dos estudos retrospectivos aumenta o risco de viés e reduz a força da evidência científica. Além disso, poucos estudos classificaram os pacientes em diferentes faixas etárias e comparou-os com o desfecho “falha de implantes”. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar sistematicamente estudos de coorte prospectivos comparando perda de implantes dentários em pacientes mais velhos e mais jovens.

5.2 Material e métodos

Essa revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do Relatório da “*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*” (PRISMA) (12) e registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas - PROSPERO (CRD42016038591).

5.2.1 Questão focal

De acordo com a estrutura PICO: "A taxa de perda de implantes dentários em pacientes mais velhos é maior quando comparada aos pacientes mais jovens (controle)?"

5.2.2 Critérios de inclusão

Devido à incapacidade de randomizar o fator de risco de interesse (i.e., envelhecimento), apenas coortes prospectivas foram incluídas nesta revisão sistemática. As publicações foram incluídas se preenchessem os seguintes critérios de elegibilidade: a) estudos originais em inglês; b) presença de um grupo exposto (idosos) com idade mínima de 60 anos; c) presença de um grupo controle (indivíduos mais jovens) com idade máxima de 59 anos; d) pelo menos um ano de acompanhamento; e e) desfechos considerando a sobrevivência ou perda de implantes. Estudos retrospectivos, cartas aos editores, revisões, séries de casos, relatos de casos, estudos *in vivo* e *in vitro* não foram incluídos.

5.2.3 Estratégia de busca

Uma pesquisa sistemática de literatura foi realizada nos bancos de dados MEDLINE (PubMed), SCOPUS e Cochrane Library, até 09 de maio de 2016. As publicações foram pesquisadas usando as seguintes palavras-chave: (((((((elderly OR geriatric) OR aged) OR older) OR age)) AND ((dental implant) OR oral implant)) AND (survival)). Os autores também realizaram uma pesquisa manual das listas de referência dos estudos identificados.

Na primeira fase da revisão, dois revisores independentes (DIS e ESR) selecionaram de títulos e resumos identificados pela estratégia de busca. As discordâncias foram resolvidas por discussão com a inclusão de um terceiro revisor (CMP). Os estudos que preencheram os critérios de inclusão ou que continham informações pouco claras no título e resumo foram selecionados para avaliação do trabalho completo na segunda fase da revisão, que foi realizada pelos mesmos revisores. As razões para a rejeição de estudos foram registradas para cada publicação.

5.2.4 Extração de dados

As publicações que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos usando formulários especialmente desenhados para extração de dados (13) (anexo B). Na ausência de informações, os autores dos artigos originais foram contatados e solicitados a fornecer detalhes relevantes para a condução da presente revisão.

5.2.5 Avaliação da qualidade

A qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos nesta revisão foi avaliada utilizando uma escala adaptada Newcastle-Ottawa (NOS) (14) (anexo C). Resumidamente, os revisores consideraram os seguintes pontos: a) seleção dos grupos de estudo (cálculo do tamanho da amostra e representatividade dos pacientes idosos), treinamento/calibração dos avaliadores do desfecho primário (falha do implante), demonstração de que o resultado de interesse não foi fornecido antes da admissão do paciente (ou seja, coleta prospectiva de dados) e descrição de critérios claros de inclusão/exclusão; b) comparabilidade dos sujeitos com base no desenho ou análise do estudo; c) resultado (apuração/critérios aplicados para confirmar a sobrevivência do implante e adequação do seguimento do paciente); d) análise estatística (ou seja, validade da análise estatística reportada no modelo estatístico). Os escores variaram de 0 a 14. Estudos com 11-14 pontos foram arbitrariamente considerados de alta qualidade metodológica, 8-10 pontos indicaram qualidade média e <8 pontos sugeriram baixa qualidade.

5.2.6 Síntese dos resultados

As análises foram realizadas usando o software Review Manager (RevMan), versão 5.3. (Copenhague: Cochrane Nordic Centre, The Cochrane Collaboration,

2014). Foram realizadas metanálises de efeitos aleatórios para falha de implante (resultado dicotômico). As estimativas foram apresentadas como coeficientes de risco agrupados (RR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (ICs). A heterogeneidade estatística entre os estudos foi avaliada com o teste Cochrane Q e I^2 .

5.3 Resultados

Após a revisão dos resumos e títulos de 4.166 artigos encontrados na pesquisa inicial, foram identificados 173 estudos para análise dos dados. Do total de estudos identificados, 169 foram excluídos por não corresponderem a todos os critérios de seleção. As razões para exclusão foram: dupla publicação, período de seguimento inferior a 1 ano, autores não acessíveis, estudos retrospectivos, caso-controle e estudos de caso e ausência de um grupo controle mais jovem. Quatro estudos prospectivos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise estatística (Figura 5.1).

5.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Os dados relativos às características dos artigos incluídos estão apresentados na Tabela 5.1. O período de seguimento variou de 1 a 10 anos. Pacientes fumantes foram relatados em alguns estudos (6, 15, 16), assim como portadores de bruxismo (15, 16). No total, 1.152 implantes foram avaliados em todos os artigos. Os implantes foram da Nobel Biocare™ (Zürich, Suíça); Straumann™ (Basileia, Suíça); Dentsply Friadent™ (Mannheim, Alemanha) e Leone Implant™ (Florença, Itália). Os tipos de superfícies testadas foram usinadas, jateadas com TPS (*titanium plasma spray*), jateadas e com ataque ácido. O comprimento do implante variou de 8,0 a 13,0 mm e o diâmetro do implante variou de 3,3 a 4,8 mm. As reabilitações protéticas foram: protocolos fixos, sobredentaduras, restaurações parciais fixas e

restaurações unitárias. Nenhum implante inserido em alvéolos frescos ou submetido a carregamento imediato foi relatado.

5.3.2 Avaliação da qualidade

Todos os estudos incluídos definiram a falha do implante por critérios de sobrevivência bem estabelecidos: perda de implante, mobilidade, dor ou desconforto e presença de perda óssea detectável (17). O escore médio de NOS foi de $9,5 \pm 0,5$ (variando de 9 a 10) para os quatro estudos incluídos (Tabela 5.2). Os quatro artigos foram considerados de qualidade moderada. Nenhum dos artigos incluídos relatou o cálculo do tamanho da amostra ou a calibração dos avaliadores do desfecho. Apenas dois estudos relataram controle de fatores de confusão (6, 16). Em todos os estudos, os indivíduos mais jovens foram retirados da mesma fonte que os pacientes mais velhos. Todos os estudos relataram um pequeno número de indivíduos perdidos, com mais de 70% de taxas de seguimento completo. Em todos os estudos, ambos os grupos receberam a mesma terapia implantodôntica.

5.3.3 Meta-análise

A meta-análise foi realizada comparando o grupo exposto (pacientes mais velhos) com o grupo controle (pacientes mais jovens). As estimativas agrupadas sugerem que o risco de perda de implante em pacientes mais velhos não é significativamente maior ($RR = 0,92$; IC 95% $0,43 - 1,96$, $p = 0,83$) quando comparados aos pacientes mais jovens (Figura 5.2). A heterogeneidade foi baixa ($I^2 = 19\%$, $Chi^2 = 3,71$, $p = 0,29$).

5.4 Discussão

5.4.1 Resumo dos principais resultados

Devido à incapacidade de randomizar o fator de risco de interesse, apenas coortes prospectivas que compararam pacientes mais velhos e mais jovens foram incluídas nesta revisão, uma vez que a baixa qualidade metodológica dos estudos retrospectivos poderia ter influenciado as taxas de sobrevivência. O resultado desta meta-análise sugere que a taxa de perda de implantes dentários em pacientes mais velhos não é significativamente maior quando comparada aos controles mais jovens. Nenhum dos quatro ensaios prospectivos observou diferenças significativas favorecendo pacientes mais jovens. Além disso, foi encontrada baixa heterogeneidade ($I^2 = 19\%$) entre os estudos.

5.4.2 Qualidade das evidências, limitações e vieses potenciais no processo de revisão

Apesar de alguns critérios de qualidade importantes terem sido cumpridos (ou seja, representatividade das populações mais velhas e mais jovens, demonstração de que o resultado de interesse não foi apresentado no início do estudo, adequação de acompanhamento e análise estatística válida), os quatro estudos incluídos foram considerados de qualidade metodológica moderada, especificamente pela falta de cálculo do tamanho da amostra, com mascaramento de examinadores e manejo de fatores de confusão. No entanto, algumas dificuldades inerentes ao cumprimento destes critérios de qualidade devem ser consideradas, especialmente o recrutamento e retenção de pacientes, o que é particularmente desafiador em uma população mais velha. Além disso, é difícil (se não impossível) realizar avaliações cegas das condições clínicas em relação à idade do indivíduo.

Devem ser salientados vários aspectos importantes referentes à qualidade metodológica. Algumas variáveis, como localização do implante, qualidade óssea e reabilitação protética não foram analisadas individualmente, podem afetar a taxa de sobrevivência do implante. Os estudos incluídos relataram diversas reabilitações protéticas definitivas e que o carregamento sobre os implantes pode ter sido diferente. Além disso, os implantes utilizados eram de fabricantes variados, e com diferentes tratamentos de superfície, incluindo implantes usinados.

Todas as características acima mencionadas devem ser consideradas na interpretação das conclusões da presente revisão. No entanto, apesar dos fatores de confusão presentes e da qualidade moderada dos estudos incluídos na metanálise, os resultados dos artigos selecionados podem ser considerados bastante semelhantes entre si, tendo em vista a baixa heterogeneidade detectada.

5.4.3 Concordâncias e Discordâncias com outros estudos e revisões

Uma meta-análise recente investigou as taxas de sobrevivência de implantes dentários em uma população idosa (11). No entanto, apesar do notável trabalho realizado pelos autores, apenas um dos estudos incluídos foi uma coorte prospectiva comparativa com um grupo controle de pacientes mais jovens (4), que também foi identificado nesta revisão sistemática. Além desse artigo, seis estudos foram série de casos (2, 18 - 22), um foi um caso-controle (23) e uma publicação (24) relatou implantes colocados em alvéolos frescos, o que poderia ter influenciado os resultados. Portanto, esta revisão sistemática é a primeira a incluir somente coortes prospectivas comparativas com grupos de pacientes mais jovens. A falha de implantes dentários em pacientes mais velhos é descrita principalmente em estudos retrospectivos observacionais. A ausência de coortes prospectivas deve estar associada a alguns obstáculos inatos, como o seguimento de pacientes mais velhos em períodos longos, com número pequeno de participantes completando o período de seguimento proposto pela pesquisa.

Os resultados desta revisão sistemática apoiam achados semelhantes aos de coortes observacionais anteriores (25 - 30) mostrando que a idade por si só não contraindica a colocação do implante e taxas de sucesso podem ser alcançadas (2).

Um ensaio clínico randomizado (31) corrobora com esses resultados, sugerindo que o processo de osseointegração não foi prejudicado em pacientes idosos e as sobredentaduras sobre implantes podem melhorar a eficiência de mastigação desses pacientes. Algumas coortes retrospectivas (32- 34) sugerem uma maior taxa de falha em pacientes mais velhos devido a uma possível associação com condições sistêmicas, como osteoporose, diminuição da vascularização e diminuição da massa óssea em mulheres pós-menopausa. Em todos os estudos incluídos nessa revisão sistemática, pacientes com doenças sistêmicas graves foram excluídos das amostras finais. Fumantes e pacientes com bruxismo, quando relatados, foram encontrados tanto no grupo mais jovem quanto no grupo mais velho, e assim estes fatores influenciaram igualmente a perda do implante em todas as populações. Nenhum dos estudos incluídos relatou pacientes osteoporóticos, e apesar de uma revisão sistemática recente sugerir que a osteoporose pode ser correlacionada com maiores taxas de perda de implantes, os autores relatam pouca evidência para apoiar esta hipótese (35).

Deve-se considerar, contudo, que as coortes prospectivas geralmente relatam como critérios de inclusão pacientes sem condições sistêmicas graves. Portanto, a amostra de pacientes idosos saudáveis é menor quando comparada com os grupos mais jovens.

Curiosamente, três coortes retrospectivas relataram taxas de falha mais altas em pacientes mais jovens quando comparadas a pessoas mais velhas (36, 37, 38). Entretanto, esses resultados podem estar associados ao viés de seleção.

5.5 Conclusão

Dentro das limitações desta revisão sistemática, é razoável sugerir que a idade não é um fator limitante no planejamento da colocação de implantes dentários. No entanto, são necessários mais estudos prospectivos comparativos para se investigar a força destas conclusões.

5.6 Referências

1. Grant J, Hoorens S, Sivadasan S, Van Het Loo M, DaVanzo J. Low fertility and population ageing: causes, consequences and policy options. Santa Monica: RAND, 2004.
2. Becker W, Hujoel P, Becker BE, Wohrle P. Dental implants in an aged population: evaluation of periodontal health, bone loss, implant survival, and quality of life. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016 Jun;18(3):473-9. doi: 10.1111/cid.12340.
3. Slade GD, Akinkugbe AA, Sanders AE. Projections of US edentulism prevalence following 5 decades of decline. *J Dent Res*. 2014 Oct;93(10):959-65. doi: 10.1177/0022034514546165.
4. Hoeksema AR, Visser A, Raghoobar GM, Vissink A, Meijer HJ. Influence of age on clinical performance of mandibular two-implant overdentures: a 10-year prospective comparative study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016 Aug;18(4):745-51. doi: 10.1111/cid.12351.
5. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Reasons for failures of oral implants. *J Oral Rehabil*. 2014 Jun;41(6):443-76. doi: 10.1111/joor.12157.
6. Bryant SR, Zarb GA. Osseointegration of oral implants in older and younger adults. *Int J. Oral Maxillofac Implants*. 1998 Jul-Aug;13(4):492-9.
7. Dudley J. Implants for the ageing population. *Aust Dent J*. 2015 Mar;60 Suppl 1:28-43. doi: 10.1111/adj.12282.
8. Duarte PM, Gonçalves PF, Casati MZ, Sallun EA, Nociti FH. Age-related and surgically induced estrogen deficiencies may differently affect bone around titanium implants in rats. *Journal of Periodontology*. 2005 Sep;76(9):1496-501.
9. Du Z, Chen J, Yan F, Xiao Y. Effects of simvastatin on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Feb;20(2):145-50. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01630.x.
10. Ikebe K, Wada M, Kagawa R, Maeda Y. Is old age a risk factor for dental implants? *Jpn Dent Sci Rev*. 2009; 45: 59-64.
11. Srinivasan M, Meyer S, Mombelli A, Müller F. Dental implants in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2016 Jun 7. doi: 10.1111/clr.12898. [Epub ahead of print].
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses: The PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006-12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.

13. Chambrone L, Chambrone D, Lima LA, Chambrone LA. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *J Clin Periodontol*. 2010 Jul;37(7):675-84.
14. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Ottawa University of Ottawa.
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
15. Mangano FG, Shibli JA, Sammons RL, Veronesi G, Piattelli A, Mangano C. Clinical outcome of narrow-diameter (3.3-mm) locking-taper implants: a prospective study with 1 to 10 years of follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014 Mar-Apr;29(2):448-55. doi: 10.11607/jomi.3327.
16. Mangano FG, Shibli JA, Sammons RL, Iaculli F, Piattelli A, Mangano C. Short (8mm) locking-taper implants supporting single crowns in posterior region: prospective clinical study with 1-to 10-years of follow-up. *Clin Oral Implants Res*. 2014 Aug;25(8):933-40. doi: 10.1111/clr.12181.
17. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. Long-term efficacy of currently used dental implants: A review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986 Summer;1(1):11-25.
18. Ormianer Z, Palti A. Long-term clinical evaluation of tapered multi-threaded implants: results and influences of potential risk factors. *J Oral Implantol*. 2006;32(6):300-7.
19. Strietzel FP, Reichart PA. Oral rehabilitation using Camlong screw-cylinder implants with a particle-blasted and acid-etched microstructured surface. Results from a prospective study with special consideration of short implants. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Oct;18(5):591-600.
20. Cakarar S, Can T, Yaltirik M, Keskin C. Complications associates with the ball, bar and locator attachments for implant-supported overdentures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Nov 1;16(7):e953-9.
21. De Carvalho BC, de Carvalho EM, Consani RL. Flapless single-tooth immediate implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013 May-Jun;28(3):783-9. doi: 10.11607/jomi.2140.
22. Bressan E, Lops D. Conometric retention for complete fixed prosthesis supported by four implants: 2-years prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2014 May;25(5):546-52. doi: 10.1111/clr.12121.
23. Laviv A, Levin L, Usiel Y, Schwartz-Arad D. Survival of immediately provisionalized dental implants: a case-control study with up to 5 years follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010 May;12 Suppl 1:e23-7.

24. Covani U, Chiappe G, Bosco M, Orlando B, Quaranta A, Barone A. A 10-year evaluation of implants placed in fresh extraction sockets: a prospective cohort study. *J Periodontol*. 2012 Oct;83(10):1226-34.
25. Ochi S, Morris HF, Winkler S. Patient demographics and implant survival at uncovering: dental implant clinical research group interim report no. 6. *Implant Dent*. 1994 Winter;3(4):247-51.
26. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Ann Periodontol*. 2000 Dec;5(1):79-89.
27. Kinsel RP, Liss M. Retrospective analysis of 56 edentulous dental arches restored with 344 single stage implants using an immediate loading fixed provisional protocol: statistical predictors of implant failure. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007 Sep-Oct;22(5):823-30.
28. Suito H, Tomotake Y, Watanabe M, Nagao D, Ishida Y, Ichikawa T. Survival of immediate implant restoration: a retrospective study through 9-year-observation. *J Prosthodont Res*. 2011 Jul;55(3):141-5. doi: 10.1016/j.jpor.2010.10.004.
29. Busenlechner D, Fürhauser R, Haas R, Watzek G, Mailath G, Pommer B. Long-term implant success at the Academy for Oral Implantology: 8-year follow-up and risk factor analysis. *J Periodontal Implant Sci*. 2014 Jun;44(3):102-8.
30. Balshi TJ, Wolfinger GJ, Stein BE, Balshi SF. A long-term retrospective analysis of survival rates of implants in the mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015 Nov-Dec;30(6):1348-54. doi: 10.11607/jomi.3910.
31. Müller F, Duvernay E, Loup A, Vazquez L, Herrmann FR, Schimmel M. Implant-supported mandibular overdentures in very old adults: a randomized controlled trial. *J Dent Res*. 2013 Dec;92(12 Suppl):154S-60S. doi: 10.1177/0022034513509630.
32. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implants failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005 Jul-Aug;20(4):569-77.
33. Jang HW, Kang JK, Lee K, Lee YS, Park PK. A retrospective study on related factors affecting the survival rate of dental implants. *J Adv Prosthodont*. 2011 Dec;3(4):204-15. doi: 10.4047/jap.2011.3.4.204.
34. Demiralp KÖ, Akbulut N, Kursun S, Argun D, Bagis N, Orhan K. Survival rate of short, locking taper implants with a plateau design: a 5-year retrospective study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:197451. doi: 10.1155/2015/197451.
35. Giro G, Chambrone L, Goldstein A, Rodrigues JA, Zenobio E, Feres M, Figueiredo LC, Cassoni A, Shibli JA. Impact of osteoporosis in dental implants: a systematic review. *World J Orthop*. 2015 Mar 18;6(2):311-5.
36. Geckili O, Bilhan H, Geckili E, Cilingir A, Mumcu E, Bural C. Evaluation of possible prognostic factors for the success, survival and failure of dental implants. *Implant Dent*. 2014 Feb;23(1):44-50.

37. Kowar J, Stenport V, Jemt T. Mortallity patterns in elederly partially edentulous and edentulous patients treated with dental implants. *Int J Prosthodont.* 2014 May-Jun;27(3):250-6. doi: 10.11607/ijp.3780.
38. Jemt T, Kowar J, Nilsson M, Stenport V. Patterns of mortality in patients treated with dental implants: a comparison of patient age groups and corresponding reference populations. *Int J Prosthodont.* 2015 Nov-Dec;28(6):569-76. doi: 10.11607/ijp.4644.

Tabela 5.1 - Características dos artigos incluídos

Autor	Implante	Seguimento	Alocação	Condições sistêmicas e/ou locais	Reabilitação protética	Implantes instalados/perdidos por grupo (N)
Bryant et al., 1998 ⁶	374 implantes Brånemark (Nobel Biocare, Göteborg, Sweden).	Média de 96 meses para o grupo idoso e 120 meses para o jovem.	<50 anos ≥60 anos	Menos de 20% dos pacientes em ambos os grupos eram fumantes.	Protocolos, sobredentaduras, restaurações unitárias e múltiplas.	<50 anos: 184/24 ≥60 anos: 190/15
Hoeksema et al., 2015 ⁴	Implantes cilíndricos IMZ (Dentsply Friadent, Mannheim); implantes Brånemark (Nobel Biocare Holding AG, Zürich, Switzerland); implantes ITI (Institut Straumann AG, Basel, Switzerland, atingindo 210 implantes.	1, 5 e 10 anos.	≤50 anos ≥60 anos	Não reportado	Dois implantes suportando sobredentaduras	≤50 anos: 104/3 ≥60 anos: 106/7
Mangano et al., 2014 ¹⁶	324 implantes de diâmetro estreito (3.3 mm) (Leone Implant System, Florence, Italy).	Média de 5.4 anos	≤54 anos ≥65 anos	46 fumantes e 28 com hábitos parafuncionais	Restaurações unitárias, múltiplas, protocolos e sobredentaduras.	≤54 anos: 230/2 ≥65 anos: 19/0
Mangano et al., 2014b ¹⁵	215 implantes curtos (8 mm) (Leone Implant System, Florence, Italy),	Média de 5.6 anos.	≤54 anos ≥65 anos	35 fumantes e 24 com hábitos parafuncionais	Restaurações unitárias	≤54 anos: 137/3 ≥65 anos: 30/0

Tabela 5.2 - Análise qualitativa dos artigos incluídos

	Bryant et al, 1998 ⁶	Mangano et al, 2014b ¹⁵	Mangano et al, 2014 ¹⁶	Hoeksema et al, 2015 ⁴
Seleção (máximo 7)	4 ★	4 ★	4 ★	4 ★
Comparação (máximo 2)	2 ★	1 ★	2 ★	1 ★
Desfecho (máximo 3)	2 ★	2 ★	2 ★	2 ★
Estatística (máximo 2)	2 ★	2 ★	2 ★	2 ★
Total (máximo 14)	10	9	10	9

Figura 5.1 - Organograma do processo de busca e seleção dos artigos

Figura 5.2 - *Forest plot* para o evento “falha de implante”, comparando pacientes jovens e idosos

6 CAPÍTULO III: EXPERIÊNCIA DO CIRURGIÃO

A experiência do cirurgião influencia a taxa de sobrevivência do implante dental? Uma revisão sistemática e meta-análise

6.1 Introdução

A falha do implante foi inicialmente caracterizada pela mobilidade do implante, radiolucência peri-implantar, supuração, desconforto do paciente e dor (1). Pode ser classificada como falha precoce, antes da conexão do componente protético ou falha tardia, após a confecção da prótese (2). As possíveis causas destas falhas têm sido amplamente relatadas na literatura. Fumo (3), doença periodontal (4), técnica cirúrgica inadequada (5), baixa qualidade óssea (6), bruxismo (7), higiene bucal deficiente (8), superfície do implante inadequada (9), reabilitação protética deficiente (10), comprimento e largura do implante inadequados (11) bem como comprometimento sistêmico do paciente (12) têm sido os focos principais das pesquisas.

No entanto, poucos estudos associaram falha de implante com características individuais do cirurgião, tais como nível de treinamento clínico e especialização, e ainda assim, achados contraditórios foram relatados. Embora um estudo anterior (13) tenha demonstrado que os implantes colocados por cirurgiões inexperientes falharam duas vezes mais do que aqueles colocados por cirurgiões experientes, dados recentes não demonstram diferença significativa entre o nível de capacitação desses operadores (14).

É bem descrito na literatura médica que a curva de aprendizado interfere no resultado final de vários procedimentos cirúrgicos, como cirurgia laparoscópica (15) e discectomia cervical (16), o que demonstra que algumas habilidades individuais do cirurgião podem contribuir para falhas e complicações.

O manejo clínico pode influenciar a sobrevida do implante (17) e pode ser dependente da habilidade ou da experiência do cirurgião. Por conseguinte, a experiência clínica não é garantia de um tratamento clínico adequado (18, 19). O Registro Sueco de Substituição Total de Quadril (20, 21) informa o resultado de

todas as artroplastias (aproximadamente 13.000) de quadril realizadas na Suécia anualmente. Alguns cirurgiões, apesar de usarem o mesmo modelo de quadril que seus pares, têm ano após ano produzido piores resultados clínicos do que outros cirurgiões, o que indica que podem surgir problemas apesar da experiência clínica. O presente artigo avaliou um determinado tipo de desfecho clínico relacionado à experiência do cirurgião, enquanto que as possíveis falhas de cirurgiões experientes não se enquadram no escopo desta revisão.

Discussões sobre a influência da curva de aprendizado na taxa de sobrevivência de implantes dentários são particularmente importantes, pois o número de cirurgiões-dentistas dedicados ao campo da implantodontia tem aumentado exponencialmente. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar se há evidências de uma correlação entre a experiência do cirurgião e a taxa de sobrevivência dos implantes dentários. De acordo com a estrutura PICO, a seguinte questão focal foi elaborada: "As taxas de sobrevivência dos implantes dentais instalados por cirurgiões experientes são semelhantes as realizadas por cirurgiões inexperientes?"

6.2 Material e métodos

O método utilizado nesta revisão sistemática está de acordo com os Itens de *"Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses"* (PRISMA) (22). A revisão foi registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas - PROSPERO (CRD42016039346).

6.2.1 Estratégia de busca e critérios de seleção

Uma pesquisa sistemática de literatura foi realizada nos bancos de dados MEDLINE (PubMed), EMBASE, SCOPUS e Cochrane Library até o dia 20 de maio de 2016. As publicações foram pesquisadas usando as seguintes palavras-chave: (((((dental implant) OR oral implant)) AND (((surgeon) OR professional) OR dentist)

OR specialist)) AND ((((((experience) OR practice) OR training) OR skill) OR know-how) OR background)) AND ((survival) OR success).

Além disso, os autores realizaram uma pesquisa manual nas listas de referência dos estudos identificados e nas seguintes revistas: *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; *International Journal of Prosthodontics*; *Journal of Oral Rehabilitation*; *Clinical Implant Dentistry and Related Research*; *Journal of Periodontology*; *Clinical Oral Implant Research* and *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*.

Os estudos selecionados seguiram critérios de elegibilidade, a saber: a) estudos originais em inglês; b) ensaios clínicos controlados randomizados ou estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos; c) presença de um grupo exposto (cirurgiões inexperientes); d) presença de um grupo controle (cirurgiões experientes); e) resultados considerando a sobrevivência ou perda de implantes. Não foram incluídas cartas aos editores, revisões, séries de casos, relatos de casos e estudos in vivo e in vitro.

6.2.2 Extração de dados

Três revisores independentes (DIS, BRC e MCZD) selecionaram títulos e resumos identificados pela estratégia de busca. As discordâncias foram resolvidas por discussão e consenso. Estudos que preencheram os critérios de inclusão ou aqueles com informações pouco claras no título e resumo foram selecionados para avaliação do texto completo na segunda fase da revisão, que foi realizada pelos mesmos revisores (anexo D). Os motivos da rejeição foram registrados para cada artigo.

6.2.3 Avaliação da qualidade

A Escala Newcastle-Ottawa (NOS) foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos de coorte prospectivos e retrospectivos (anexo E). A NOS

calcula a qualidade do estudo com base em três componentes: seleção (representatividade do grupo exposto, seleção do grupo controle, apuração da exposição e resultado de interesse não presente no início do estudo), com um máximo de 4 estrelas; comparabilidade (fator principal e fatores adicionais), com um máximo de 2 estrelas; e resultado (avaliação do resultado, duração suficiente do seguimento e adequação do seguimento), com um máximo de 3 estrelas. As pontuações variaram de 0 a 9 estrelas. Estudos com 6 ou mais estrelas foram considerados de alta qualidade, com 3 a 5 estrelas foram considerados de qualidade média e ≤ 2 considerados de baixa qualidade. A avaliação foi realizada de forma independente por três examinadores (DIS, BRC e MCZD).

6.2.4 Síntese dos resultados

As análises foram realizadas usando o software Review Manager (RevMan Versão 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014).

A falha do implante foi a medida de resultado dicotômica, considerando o implante como unidade estatística. Sempre que os resultados de interesse não foram claramente indicados, os dados não foram utilizados para análise. As estimativas do efeito relativo para resultados dicotômicos foram expressas nas razões de chance ou mais popularmente, em inglês odds ratios (ORs) com um intervalo de confiança de 95% (IC).

6.3 Resultados

Inicialmente, 599 referências foram identificadas eletronicamente e dez estudos foram selecionados manualmente. Após a revisão de resumos e títulos, 25 artigos foram inicialmente qualificados para análise de dados, excluindo aqueles com informações não relacionadas. Após avaliar a elegibilidade, oito preencheram os critérios e foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 6.1).

6.3.1 Descrição dos estudos

Os dados detalhados dos artigos incluídos estão apresentados na tabela 6.1. Não foram encontrados ensaios clínicos controlados randomizados. Um artigo é um ensaio clínico prospectivo e os demais sete estudos são coortes retrospectivos. Todas as publicações selecionadas definiram a sobrevivência do implante por critérios bem aceitos: sem perda de implante, ausência de mobilidade, ausência de dor ou desconforto e ausência de perda óssea detectável (1).

O período de seguimento variou de 1 a 6 anos. Três estudos avaliaram a falha precoce (antes da conexão do pilar ou ≤ 1 ano da função de prótese do implante). No total, 45.107 implantes foram relatados em todas as publicações. Os tipos de superfícies testadas foram torneadas/maquinadas, anodizadas, revestidas com hidroxiapatita, jateadas e com ataque ácido. O comprimento do implante variou de 10,0 a 18,0 mm, e o diâmetro do implante variou de 3,5 a 5,0 mm. As fixações eram de uma variedade de empresas de implantes, incluindo Nobel Biocare™ (Zurique, Suíça); Straumann™ (Basileia, Suíça); Dentsply Friadent™ (Mannheim, Alemanha); Astra Tech™ (Möln dal, Suécia); Biomet 3i™ (Palm Beach, EUA); BioLok™ (New Jersey, EUA); Biohorizons™ (Birmingham, EUA); Zimmer Dental™, (Carlsbad, EUA) e Spectra-systems™ (Las Vegas, EUA). Diferentes tipos de reabilitação protética foram relatados: coroas unitárias cerâmicas e metalocerâmicas, sobredentaduras, próteses fixas mandibulares com extremidade livre, próteses parciais fixas e protocolos. Alguns pacientes em dois ensaios eram fumantes (23,24). Os implantes inseridos em alvéolos imediatamente após a extração foram ocasionalmente realizados em um estudo (25). Os implantes submetidos à carga imediata foram relatados em dois estudos de coortes (24,25).

Os autores das publicações incluídas consideraram como cirurgião experiente especialistas em cirurgia buco maxilofacial, periodontia ou prótese com treinamento cirúrgico em implantologia, clínicos com mais de cinco anos de experiência clínica em implantodontia ou clínicos gerais que haviam colocado mais de 50 implantes

6.3.2 Avaliação da qualidade

Em termos de avaliação da qualidade, o escore médio de NOS foi de $4,5 \pm 1,3$ (variando de 3 a 7) para os oito estudos de coorte incluídos (Tabela 6.2). Um ensaio foi de alta qualidade; cinco estudos foram de médio e dois de baixa qualidade.

6.3.3 Taxa de Sobrevivência de Implantes e Meta-Análises

Duas meta-análises foram realizadas para as duas definições diferentes de cirurgiões experientes. No primeiro, foram comparados quatro estudos comparativos retrospectivos (14, 25, 26, 27) que definiram especialistas em cirurgia oral e maxilofacial, periodontia ou prótese como cirurgiões experientes. Utilizou-se uma análise de modelo de efeitos aleatórios para avaliar a falha, pois foi encontrada heterogeneidade estatisticamente significativa ($P = 0,009$; $I^2 = 74\%$). A experiência do cirurgião não afetou significativamente as taxas de falha do implante ($P = 0,54$), com OR de 1,24 (IC 95%, 0,62-2,48) (Figura 6.2). No estudo clínico prospectivo (28), com a mesma definição de experiência descrita acima, nenhuma falha de implante foi encontrada em ambos os grupos em um seguimento de 5 anos. O artigo não foi incluído nas meta-análises devido à heterogeneidade do desenho do estudo.

Na segunda metanálise, dois estudos retrospectivos (13,23), que definiram cirurgiões experientes como os profissionais que tinham instalado mais de 50 implantes foram comparados. Estes trabalhos foram insuficientes para obter citações robustas para efeitos aleatórios, pelo que foram utilizadas meta-análises de efeitos fixos para comparação. Nesta análise, a experiência do cirurgião afetou significativamente as taxas de falha do implante ($P=0,0005$), com OR de 2,18 (IC 95%, 1,40-3,39) (Figura 6.3).

Um coorte retrospectivo comparativo (24) que definiu clínicos com mais de cinco anos de atividade clínica em implantodontia como cirurgiões experientes não foi incluído nas meta-análises devido à heterogeneidade na definição de experiência. O estudo sugeriu que a taxa de falha do implante para cirurgiões experientes foi de 2,4% (2 de 85 implantes), enquanto que os cirurgiões inexperientes exibiram uma

taxa de falha de implante de 12,2% (26 de 212 implantes), indicando diferenças significativas entre esses grupos.

6.4 Discussão

Esta é a primeira revisão sistemática que avaliou a correlação entre a experiência do cirurgião e taxas de sobrevivência de implantes dentais. Embora seja uma questão intrigante na prática clínica, poucos estudos avaliaram uma possível associação. Identificamos oito artigos em nossa busca sistemática. Um deles era um estudo de coorte prospectivo, e os sete restantes eram estudos comparativos retrospectivos.

No único estudo prospectivo (28), que definiu aqueles que têm especialização como um grupo de cirurgiões experientes, nenhuma falha de implante foi encontrada entre o grupo de experiente e não experientes após 5 anos de seguimento. Embora os autores tenham relatado o uso de implantes torneados/usinados, eles conseguiram controlar vários fatores de confusão e adotaram critérios claros de elegibilidade. A primeira meta-análise, baseada na mesma definição de experiência, incluiu quatro estudos comparativos retrospectivos, que não indicaram correlação estatisticamente significativa entre cirurgiões experientes e falha do implante, corroborando com os resultados do estudo de coorte prospectivo. Esses achados são particularmente intrigantes, uma vez que a correlação entre cirurgiões experientes e maiores taxas de sobrevivência parece intuitiva. Esses resultados apoiam achados semelhantes de publicações anteriores (29, 30), mostrando que os resultados positivos podem ser alcançados por cirurgiões menos qualificados. No entanto, a definição de um cirurgião experiente com base no grau de especialidade não parece ser um critério confiável porque, independentemente do treinamento teórico/prático, um profissional pode realizar mais ou menos implantes durante a prática clínica. A segunda meta-análise, baseada no número de implantes colocados por cada grupo, sugeriu que a prática cirúrgica influencia a taxa de sobrevivência. Desempenho, proficiência e competência tendem a melhorar com a repetição.

Portanto, pode-se supor que os implantes instalados por profissionais mais experientes têm uma maior chance de sucesso do que aqueles realizados por cirurgiões menos qualificados. Esses achados coincidem com o estudo que considerou cirurgiões experientes, aqueles com mais de cinco anos de atividade clínica em implantodontia (24). Por outro lado, devemos considerar o fato de que, em geral, os cirurgiões experientes provavelmente enfrentarão os casos mais complexos e desafiadores, o que poderia contribuir para a discrepância do fracasso e do sucesso entre os cirurgiões (14, 25-29).

Os resultados das meta-análises devem ser interpretados com cautela devido às suas limitações. Em primeiro lugar, não só a experiência do cirurgião, mas também fatores de confusão podem ter afetado os resultados a longo prazo. Além disso, o impacto dessas variáveis sobre a taxa de sobrevivência do implante é difícil de estimar. Estes fatores não foram identificados separadamente entre os dois grupos diferentes para realizar uma análise de meta-regressão. Os estudos incluídos tinham um número considerável de fatores de confusão, e a maioria dos achados, se não todos, não indicou quantos implantes foram inseridos e sobreviveram ou foram perdidos em várias condições diferentes. Também não está claro quantos implantes falharam após o tratamento protético concluído. Uma vez que um implante é considerado integrado e colocado sob carga, parece mais provável que a falha não tenha sido devido a quaisquer erros na instalação pré-operatória, mas sim no desenho protético. Ademais, os estudos incluídos utilizaram implantes de diferentes marcas e tratamentos de superfície, incluindo implantes maquinados.

A falta de controle de fatores de confusão limitou o potencial de extrair conclusões mais robustas. É importante ressaltar que os estudos incluídos nesta meta-análise tiveram um desenho retrospectivo, e a natureza desse tipo de estudo inerentemente está associado a falhas, tais como lacunas na informação e registros incompletos. Apesar do extraordinário trabalho realizado pelos autores incluídos, a maioria dos estudos foi considerado de qualidade moderada pelo processo de avaliação da qualidade. A situação clínica pouco controlada nos estudos retrospectivos pode influenciar as taxas de sobrevivência.

6.5 Conclusão

Os dados das publicações incluídas sugerem que o nível de experiência do cirurgião não afeta significativamente a falha do implante ao considerar a experiência com base na especialidade, mas afeta significativamente a falha do implante ao considerar a experiência com base no número de implantes instalados. Estudos prospectivos padronizados com controle de fatores de confusão, por períodos de acompanhamento mais longos, que apresentem cálculo do tamanho da amostra e menor risco de viés são necessários para esclarecer o papel da experiência do cirurgião nas taxas de sobrevivência dos implantes.

6.6 Referências

1. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. Long-term efficacy of currently used dental implants: A review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986 Summer;1(1):11-25.
2. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factor contributing to failures of osseointegrated oral implants. *Eur J Oral Sci*. 1998 Feb;106(1):527-51.
3. Keenan JR, Veitz-Keenan A. The impact of smoking on failure rates, postoperative infection and marginal bone loss of dental implants. *Evid Based Dent* 2016 Mar;17(1):4-5. doi: 10.1038/sj.ebd.6401144.
4. Olmedo-Gaya MV, Manzano-Moreno FJ, Canaveral-Cavero E, de Dios Luna-del Castillo J, Vallencillo-Capilla M. Risk factors associated with early implant failure: A 5-year retrospective clinical study. 2016 Feb;115(2):150-5.
5. Guazzi P, Grandi T, Grandi G. Implant site preparation using a single bur versus multiple drilling steps: 4-month multicenter randomized controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2015 Autumn;8(3):283-90.
6. Goiato MC, dos Santos DM, Santiago JF Jr, Moreno A, Pelliezer EP. Longevity of dental implants in type IV bone: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014 Sep;43(9):1108-16. doi: 10.1016/j.ijom.2014.02.016.
7. Zhou Y, Gao J, Luo L, Wang Y. Does bruxism contribute to dental implant failure? A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Den Relat Res*. 2016 Apr;18(2):410-20. doi: 10.1111/cid.12300.

8. Hultin M, Komiyama A, Klinge B. Supportive therapy and the longevity of dental implants: a systematic review of the literature. *Clin Oral Implants Res.* 2007 Jun;18 Suppl 3:50-62.
9. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Turned versus anodized dental implants: a meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2016 Sep;43(9):716-28. doi: 10.1111/joor.12415.
10. Malo P, de Araujo Nobre M, Lopes A. The prognosis of partial implant-supported fixed dental prostheses with cantilever. A 5-year retrospective cohort study. *Eur J Oral Implantol.* 2013 Spring;6(1):51-9.
11. Lee CT, Chen YW, Starr JR, Chuang SK. Survival analysis of wide dental implant: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Oct;27(10):1251-1264. doi: 10.1111/clr.12730.
12. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent.* 2013 Mar;41(3):195-206. doi: 10.1016/j.jdent.2012.12.008.
13. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. Positive effect of surgical experience with implants on second-stage implant survival. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997 Dec;55(12 Suppl 5):12-8.
14. Cosyn J, Vandenbulcke E, Browaeys H, Van Maele G, De Bruyn H. Factors associated with failure of surface-modified implants up to four years of function. *Clin Oral Implant Dent Relat Res* 2012. 2012 Jun;14(3):347-58. doi: 10.1111/j.1708-8208.2010.00282.x.
15. Wang M, Meng L, Cai Y, Li Y, Wang X, Zhang Z, Peng B. Learning curve for laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a CUSUM analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016 May;20(5):924-35. doi: 10.1007/s11605-016-3105-3.
16. Mayo BC, Massel DH, Bohl DD, Long WW, Modi KD, Singh K. Anterior cervical discectomy and fusion – the surgical learning curve. *Spine.* 2016 Oct 15;41(20):1580-1585.
17. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage. *Acta Orthop Scand.* 1981;52(2):155-70.
18. Albrektsson T. Is surgical skill more important for clinical success than changes in implant hardware? *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001;3(4):174-5.
19. Renouard F, Charrier JG. The search for the weakest link: an introduction to human factors. Paris: Ewenn éd.; 2011, 221.
20. Hedlundh U, Ahnfelt L, Hybbinette CH, Weckstrom J, Fredin H. Surgical experience related to dislocations after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 Mar;78(2):206-9.

21. Malchau H, Herberts P, Eisler T, Garellick G, Söderman P. The Swedish total hip replacement register. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A Suppl 2:2-20.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006-12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
23. Zoghbi SA, de Lima LA, Saraiva L, Romito GA. Surgical experience influences 2-stage implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Nov;69(11):2771-6. doi: 10.1016/j.joms.2011.03.031.
24. Ji TJ, Kan JY, Rungcharassaeng K, Roe P, Lozada JL. Immediate loading of maxillary and mandibular implant-supported fixed complete dentures: a 1-to 10-year retrospective study. *J Oral Implantol*. 2012 Sep;38:469-76. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00027.
25. Jemt T, Olsson M, Renouard F, Stenport V, Friberg B. Early implant failures related to individual surgeons: an analysis covering 11,704 operations performed during 28 years. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016 Oct;18(5):861-872. doi: 10.1111/cid.12379.
26. Preiskel HW, Tsolka P. Treatment outcomes in implant therapy: the influence of surgical and prosthodontics experience. *Int J Prosthodont*. 1995 May-Jun;8(3):273-9.
27. Hussaini S, Weiner S, Ahmad M. Implant survival rates in a condensed surgical and prosthetic training program for general practitioners in dental implants. *Implant Den*. 2010 Feb;19(1):73-80. doi: 10.1097/ID.0b013e3181bb8301.
28. Andersson B, Odman P, Lindvall AM, Branemark PI. Five-year prospective study of prosthodontics and surgical single-tooth implant treatment in general practices and at a specialist clinic. *Int J Prosthodont* 1998, 11:351-5.
29. Melo MD, Shafie H, Obeid G. Implant survival rates for oral and maxillofacial surgery residents: a retrospective clinical review with analysis of resident level of training on implant survival. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Aug;64(8):1185-9
30. Kohavi D, Azran G, Shapira L, Casap N. Retrospective clinical review of dental implants placed in a university training program. *J Oral Implantol*. 2004;30(1):23-9.

Tabela 6.1 - características dos artigos incluídos

Cosyn et al., 2012 ¹⁴	Retrospectivo	Nobel Biocare (Zurich, Switzerland); Straumann (Basel, Switzerland); Dentsply Friadent (Mannheim, Germany); Astra Tech (Möln dal, Sweden), and Biomet 3i (Palm Beach, USA).	1 a 4 anos	Especialistas em cirurgia e periodontia	Sobredentaduras, restaurações múltiplas e protocolos.	Experiente: 800/34 Inexperiente: 380/7
Hussaini et al., 2010 ²⁷	Retrospectivo	BioLok (New Jersey, USA) and Biohorizons (Birmingham, USA) implant, com diâmetros de 3.5, 3.75, 4 e 5 mm e com comprimento de 11.5 to 13 mm.	6 anos	Protesistas experientes.	Restaurações unitárias e múltiplas (com e sem cantilever distal), sobredentaduras.	Experientes: 299/11 Inexperientes: 217/13
Jemt et al., 2016 ²⁵	Retrospectivo	Brånemark System (Nobel Biocare AB, Göteborg, Sweden).	≤1 ano de função protética	Especialistas em cirurgia periodontia	Restaurações fixas em pacientes totalmente ou parcialmente edêntulos	Experientes: 36277/1160 Inexperientes: 3684/131
Ji et al., 2012 ²⁴	Retrospectivo	(Nobel Biocare AB, Zurich, Switzerland; Zimmer Dental, Carlsbad, USA; Dentsply Friadent, Mannheim, Germany) implants.	42.1 meses	Cirurgiões com mais de 5 anos de experiência em implantodontia	Protocolos.	Experientes: 85/2 Inexperientes: 212/26

Lambert et al., 1997 ¹³	Retrospectivo	Spectra-systems (Las Vegas, USA).	Até reabertura (cirurgia de segundo estágio)	Cirurgiões que instalaram mais de 50 implantes	Não reabilitados.	Experientes: 1381/25 Inexperientes: 1260/44
Preiskel et al., 1995 ²⁶	Retrospectivo	Nobel Biocare (Zurich, Switzerland).	30 meses	Especialistas em cirurgia ou periodontia com no mínimo 2 anos de experiência em implantodontia.	Reabilitações unitárias e múltiplas e sobredentaduras.	Experiente: 127/3 Inexperiente 79/9
Zoghbi et al., 2011 ²³	Retrospectivo	Implantes Branemark de 10 a 13 mm de comprimento e superfície tratada com ataque ácido.	Até reabertura (cirurgia de segundo estágio)	Cirurgiões que instalaram mais de 50 implantes	Não reabilitados.	Experientes: 215/12 Inexperientes: 50/8
Andersson et al., 1998 ²⁸	Prospectivo	Implantes Branemark de 10, 13, 15 e 18 mm de comprimento foram utilizados em ambos os grupos, sendo os de 15mm os mais frequentes.	5 anos.	Especialistas.	Restaurações unitárias cerâmicas e metalo-cerâmicas.	Experiente: 19/0 Inexperiente: 19/0

Tabela 6.2 - Análise qualitativa dos artigos incluídos

Estudo	Seleção				Comparação		Desfecho			Total (9/9)
	Representatividade do grupo exposto	Seleção do grupo controle	Determinação da exposição	Desfecho ausente no início do estudo	Fator principal	Fator adicional	Avaliação do desfecho	Seguimento	Adequação do seguimento	
Andersson et al, 1998 ²⁸	★	★	0	★	★	★	0	★	★	7/9
Cosyn et al, 2012 ¹⁴	★	★	0	★	0	★	0	★	0	5/9
Hussaini et al, 2010 ²⁷	★	0	0	★	★	0	0	★	0	4/9
Jemt et al, 2016 ²⁵	★	★	0	★	0	0	0	0	0	3/9
Ji et al, 2012 ²⁴	★	★	0	★	★	0	0	★	0	5/9
Lambert et al, 1997 ¹³	★	★	0	★	0	0	0	0	0	3/9
Preiskel et al, 1995 ²⁶	★	0	0	★	★	0	0	★	0	4/9
Zoghbi et al, 2011 ²³	★	★	0	★	★	★	0	0	0	5/9

Figura 6.1 - Organograma do processo de busca e seleção dos artigos

Figura 6.2 - *Forest plot* para o evento “falha de implante”, comparando cirurgiões experientes e inexperientes com base na especialidade

Figura 6.3 - *Forest plot* para o evento “falha de implante”, comparando cirurgiões experientes e inexperientes com base no número de implantes instalados

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As revisões sistemáticas e meta-análises revelaram-se instrumentos importantes para se buscar as evidências científicas sobre determinada conduta clínica, bem como identificar vieses nos estudos. Aqui, elas puderam representar a sumarização das evidências de três importantes aspectos a serem considerados no processo de osseointegração de implantes e no sucesso desta técnica de reabilitação bucal.

Foi possível identificar e sintetizar respostas com base na maior evidência científica disponível e concluir que:

1. A administração local e sistêmica de estatinas, em modelos animais, apresenta efeitos benéficos para a osseointegração considerando os desfechos quanto ao volume ósseo, densidade óssea, área de contato osso/implante, área óssea e testes mecânicos.
2. O envelhecimento, nos seres humanos, não parece ser um fator limitante para a instalação de implantes dentários.
3. A experiência clínica do cirurgião, com base no número de implantes instalados, parece influenciar a taxa de sobrevivência dos implantes dentais.

REFERÊNCIAS¹

1. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage. *Acta Orthop Scand*. 1981;52(2):155-70.
2. Popelut A, Valet F, Fromentin O, Thomas A, Bouchard P. Relationship between sponsorship and failure rate of dental implants: a systematic approach. *PLoS One*. 2010 Apr 21;5(4):e10274. doi: 10.1371/journal.pone.0010274.
3. Albrektsson T. Is surgical skill more important for clinical success than changes in implant hardware? *Clin Implant Dent Relat Res*. 2001;3(4):174-5.
4. Olmedo-Gaya MV, Manzano-Moreno FJ, Canaveral-Cavero E, de Dios Luna-del Castillo J, Vallencillo-Capilla M. Risk factors associated with early implant failure: A 5-year retrospective clinical study. *J Prosthet Dent*. 2016 Feb;115(2):150-5. doi: 10.1016/j.prosdent.2015.07.020.
5. Zhou Y, Gao J, Luo L, Wang Y. Does bruxism contribute do dental implant failure? A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Den Relat Res*. 2016 Apr;18(2):410-20. doi: 10.1111/cid.12300.
6. Goiato MC, dos Santos DM, Santiago JF Jr, Moreno A, Pelliezzar EP. Longevity of dental implants in typo IV bone: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;43(9):1108-16. doi: 10.1016/j.ijom.2014.02.016.
7. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Turned versus anodized dental implants: a meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2016 Sep;43(9):716-28.
8. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, Al-Khearif AA, Vohra F, Romanos GE. Efficacy of vitamin D3 supplementation on osseointegration of implants. *Implant Dent*. 2016 Apr;25(2):281-7.
9. Guazzi P, Grandi T, Grandi G. Implant site preparation using a single bur versus multiple drilling steps: 4-month multicenter randomized controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2015 Autumn;8(3):283-90.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

10. .Keenan JR, Veitz-Keenan A. The impact of smoking on failure rates, postoperative infection and marginal bone loss of dental implants. *Evid Based Dent*. 2016 Mar;17(1):4-5. doi: 10.1038/sj.ebd.6401144.

11. Moraschini V, Barboza ES. The impact of diabetes oon dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofacial Surgery*. 2016 Mar;17(1):4-5. doi: 10.1038/sj.ebd.6401144.

12. Giro G, Chambrone L, Goldstein A, Rodrigues JA, Zenobio E, Feres M, Figueiredo LC, Cassoni A, Shibli JA. Impact of osteoporosis in dental implants: a systematic review. *World J Orthop*. 2015 Mar 18;6(2):311-5.

13. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent*. 2013 Mar;41(3):195-206. doi: 10.1016/j.jdent.2012.12.008.

14. Reichart PA, Schimdt-Westhausen AM, Khongkhunthian P, Strietzel FP. Dental implants in patients with oral mucosal diseases – a systematic review. *J Oral Rehabil*. 2016 May;43(5):388-99. doi: 10.1111/joor.12373.

15. Melo MD, Shafie H, Obeid G. Implant survival rates for oral and maxillofacial surgery residents: a retrospective clinical review with analysis of resident level of training on implant survival. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Aug;64(8):1185-9.

16. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb;455:3-5.

17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Murlow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Mohr D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluated health care interventions: explanation and elaborations. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):W65-94.

18. Moher D, Liberato A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.

19. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Lang T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):663-94.

ANEXO A - Formulário de Extração dos Dados

Title:

Citation and publication status:

Location of trial:

Private practice () University/hospital () Country:

I. Type of Study

1. Randomized experimental trial ()
2. Other ()

II. Type of Participants (proceed below if Step I met inclusion criteria)

1. Animals – type:
2. Follow up period of:

III. Types of interventions (proceed below if Step I and II met inclusion criteria)

1. Active principle (simvastatin or other statin mg):
2. Posology:
3. Systemic () or Local ():
4. Type of implants/titanium:
5. Sample size: Male: Female: Age/Mean:
6. Control group: n =
7. Test group: n =
8. Other groups =
9. Type of study: longitudinal () Cross-over () Split-mouth () Parallel ()
10. Systemic conditions:

IV. Types of outcome measures and quality assessment

Outcome measures, test/control groups: (*statistically significant)

Bone implant contact:

1. Control group:
2. Test group:

Other results:

1. Control group:
2. Test group:

Occurrence of adverse effects

Yes:

No:

Not mentioned:

V. Sample size calculation:

1. Yes:
2. No:
3. Unclear:

VI. Method of randomization

1. Adequate:
2. Inadequate:
3. Unclear:

Which method? _____

VII. Allocation concealment

1. Adequate
2. Inadequate
3. Unclear:

Which method? _____

VIII. Blindness of examiners:

1. Yes
2. No
3. Unclear:

IX. Blindness of operators:

1. Yes
2. No
3. Unclear:

X. Completeness of the follow-up will be based in the following questions:

- a. Was the number of subjects at baseline and at the completion of the follow-up period interval reported? Yes () No ()
- b. All patients completed the follow up period? Yes () No () Unclear (). If no answer item c)
- c. Reasons for drop-outs _____
- d. Number of test subjects at baseline: _____ end of trial: _____
- e. Number of control subjects at baseline: _____ end of trial: _____
- f. Analysis: ITT ____ per protocol _____

Risk of bias:

(A) Low risk of bias (B) Moderate risk of bias (C) High risk of bias

Statistical analysis adequate:

1. Yes:
2. No
3. Not reported

Validity of conclusions

1. Adequate:
2. Inadequate:

Source of funding:

Conflict of interest:

Notes:

ANEXO B - Citation Evaluation Form

Citation and publication status:

Location of trial

Private practice: ()

University/hospital: ()

Country:

I. Type of Study

1. Prospective cohort study :

2. Other

II. Type of Participants (proceed bellow if Step I met inclusion criteria):

1. Data on prosthetic rehabilitation (i.e. overdenture, single crowns, fixed or removable prosthesis):

___Yes ___No

2. Data on smoking habits:

___Yes ___No

3. Data on bone quality and region of implant placement:

___Yes ___No

4. Clinical examination involving clinical, radiographic outcomes performed at patients' admission:

___Yes ___No

5. Statistical analysis performed to investigate the association between age with or without implant failure:

___Yes ___No

6. Absence of patients with a history of known systemic diseases that could influence clinical and implant survival conditions:

___Yes ___No

III. Characteristics of the study (proceed below if Step I and II met inclusion criteria)

1. Participants:
2. Age groups:
3. Implant survival definition:
4. Follow up period:

IV. Outcomes

1. Raw data:

V. Conclusions:**VI. Completeness of the follow-up will be based in the following questions:**

1. Was the number of subjects at baseline and at the completion of the follow-up period
interval reported? ___Yes ___No
2. All patients completed the study ___ Yes ___No (if no answer item 3)
3. Reasons for drop-outs:

VI. Source of funding:**VII. Conflict of interest:**

ANEXO C – Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale adapted for this review

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection, Outcome and Statistics categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Sample Size calculation

- a) Yes*
- b) No

2) Representativeness of the elderly patients

- a) truly representative of the average sample of elderly patients*
- b) somewhat representative of the average sample of elderly patients *
- c) no description of the derivation of the group

3) Selection of the younger patients

- a) drawn from the same source as the elderly patients*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the patients

4) Ascertainment of patient age

- a) secure patient record.*
- b) structured interview/questionnaire *
- c) written self report
- d) no description

5) Demonstration that outcomes of interest were not present at start of study

- a) yes*
- b) no

6) Training / calibration of assessors of clinical outcomes

- a) yes*
- b) no

7) Description of clear inclusion/exclusion criteria

- a) yes*
- b) no

Comparability

1) Comparability of groups (patients) on the basis of the design or analysis

- a) all patients received similar implant therapy*
- b) not all patients received similar implant therapy

2) Management of confounders (e.g. smoking, systemic conditions, prosthetic rehabilitation, bone quality, gender, etc.)*

- a) study control for confounders*
- b) study do not control for confounders (unadjusted analysis)

Outcome

1) Assessment of clinical conditions

- a) independent blind assessment regarding the occurrence of implant failure*
- b) non blinded assessment
- c) self report
- d) no description

2) Were the definitions and the assessment of implant failure clearly reported?

- a) yes*
- b) no

3) Adequacy of follow up of patients

- a) complete follow up - all subjects accounted for *
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost ≥ 70 % follow up,
or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < 70 % and no description of those lost
- d) no statement

Statistics

1) Validity of statistical analysis

- a) valid*
- b) invalid
- c) unclear or not reported

2) Unit of analysis (response rate) reported in the statistical model

- a) number of patients and/or implants per groups*
- b) percentage of patients per group
- c) unclear or not reported

ANEXO D - Citation Evaluation Form

Citation and publication status:

Location of trial

Private practice:

University/hospital:

Country:

I. Type of Study

1. Prospective cohort study :
2. Retrospective cohort study:
2. Other:

II. Type of Participants (proceed below if Step I met inclusion criteria):

1. Data on prosthetic rehabilitation (i.e. overdenture, single crowns, fixed or removable prosthesis):

☐ Yes ☐ No

2. Data on smoking habits:

☐ Yes ☐ No

3. Data on bone quality and region of implant placement:

☐ Yes ☐ No

4. Clinical examination involving clinical, radiographic outcomes performed at patients' admission:

☐ Yes ☐ No

5. Statistical analysis performed to investigate the association between age with or without implant failure:

☐ Yes ☐ No

6. Absence of patients with a history of known systemic diseases that could influence clinical and implant survival conditions:

☐ Yes ☐ No

III. Characteristics of the study (proceed below if Step I and II met inclusion criteria)

1. Participants:
2. Experience groups:
3. Implant survival definition:
4. Experienced surgeon definition:

5. Follow up period:

IV. Outcomes

1. Raw data

V. Conclusions:

VI. Completeness of the follow-up will be based in the following questions:

1. Was the number of subjects at baseline and at the completion of the follow-up period

interval reported? ____Yes ____No

2. All patients completed the study ____ Yes ____No (if no answer item 3)

3. Reasons for drop-outs:

VI. Source of funding:

VII. Conflict of interest:

ANEXO E – Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale adapted for this review

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection, Outcome and Statistics categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the experienced surgeons

- a) truly representative of the average sample of experienced surgeons*
- b) somewhat representative of the average sample of experienced surgeons *
- c) no description of the derivation of the group

2) Selection of the inexperienced surgeons

- a) drawn from the same source as the experienced surgeons*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the patients

3) Ascertainment of surgeon experience

- a) secure surgeon record.*
- b) structured interview/questionnaire *
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcomes of interest were not present at start of study

- a) yes*
- b) no

Comparability

1) Comparability of groups (patients) on the basis of the design or analysis

- a) all patients received similar implant therapy*
- b) not all patients received similar implant therapy

2) Management of confounders (e.g. smoking, age, systemic conditions, prosthetic rehabilitation, bone quality, gender, etc.)*

- a) study control for confounders*
- b) study do not control for confounders (unadjusted analysis)

Outcome

1) Assessment of clinical conditions

- a) independent blind assessment regarding the occurrence of implant failure*
- b) non blinded assessment
- c) self report
- d) no description

2) Were the follow-up period long enough?

- a) yes*
- b) no

3) Adequacy of follow up of patients:

- a) complete follow up - all subjects accounted for *
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost ≥ 70 % follow up,
or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < 70 % and no description of those lost
- d) no statement