

Catarina Isabel da Silva Pereirinha

INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NO  
PROCESSO DE OSTEOINTEGRAÇÃO

**Universidade Fernando Pessoa**

Faculdade de Ciência da Saúde

Porto, 2011



Catarina Isabel da Silva Pereirinha

INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NO  
PROCESSO DE OSTEOINTEGRAÇÃO

**Universidade Fernando Pessoa**

Faculdade de Ciência da Saúde

Porto, 2011

Catarina Isabel da Silva Pereirinha

INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NO  
PROCESSO DE OSTEOINTEGRAÇÃO

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau  
de mestrada em Medicina Dentária

---

## **ABSTRACT**

With the evolution of implants as surgical resource's and the increasing demand and requirement of the population regarding the acquirement of function and aesthetic harmony, dentists are faced with the need to satisfy patients requirements. In fact, due to the increase of patients with various systemic diseases such as Diabetes Mellitus (DM), it becomes extremely important to carry out a detailed clinical history in order to identify possible contraindications for this type of treatment in diabetic patients.

The DM includes a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia in response to a full or relative insufficiency of insulin, due to low production by the pancreas, or lack of response of the peripheral tissues. Traditionally, diabetes is classified into two clinical entities based on etiology: type 1 or insulin dependent and type 2 or noninsulin-dependent.

However, a type 2 diabetic patient may at some stage of their illness, require exogenous insulin for metabolic control. This disease affects the healing process, bone formation and remodeling.

With this literature review it was concluded that the success of osseointegration of dental implants may be obtained in individuals with DM, since the patient is monitored with blood glucose levels (HbA1C <7), and is administrated with antibiotics before and after surgery and also prescription of mouthwash chlorhexidine 0.12% for two weeks after surgery.

## **RESUMO**

Com a evolução dos implantes, como recurso cirúrgico e com a crescente procura e exigência da população relativamente à obtenção de função e harmonia estética, os médicos dentistas deparam-se com a necessidade de satisfazer os requisitos impostos. De facto, devido ao acréscimo de pacientes com várias doenças sistémicas, como a Diabetes Mellitus (DM), torna-se de extrema importância, a realização de uma história clínica detalhada e pormenorizada, de modo a verificar possíveis contra-indicações para este tipo de tratamento em pacientes diabéticos.

A DM abrange um grupo de distúrbios metabólicos que se caracteriza por hiperglicemia em resposta a uma insuficiência total ou relativa de insulina, devido a uma baixa produção pelo pâncreas, ou por carência de resposta dos tecidos periféricos. Classicamente, a diabetes é classificada em duas entidades clínicas baseadas na sua etiologia: tipo 1 ou insulino dependente e tipo 2 ou não insulino-dependente.

Todavia, um paciente diabético tipo 2 pode, em alguma fase de sua doença, necessitar de insulina exógena para o seu controle metabólico. Esta doença compromete o processo de cicatrização, formação e remodelação óssea.

Com esta revisão bibliográfica foi possível concluir que o sucesso da osteointegração de implantes dentários pode ser obtida em indivíduos com DM, desde que o paciente se encontre com os níveis glicémicos controlados ( $HbA1C < 7$ ), haja a administração de antibióticos antes e após a cirurgia e ainda a prescrição de bochechos de clorexidina a 0,12% durante duas semanas após o procedimento cirúrgico.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta monografia aos meus pais pelo amor, educação e valores que sempre me inculcaram. Obrigado!

## **AGRADECIMENTOS**

Não podendo agradecer individualmente a todas as pessoas que me ajudaram, deixo aqui alguns agradecimentos...

À Dra. Ana Rita Nóbrega, pela orientação, empenho e competência na elaboração deste trabalho.

A toda a minha família, um dos grandes pilares da minha vida.

À Cecília Martins, Susana Moutinho, Elodie Rocha, Soraia Gomes, ... e a todos os meus amigos, obrigado por estes 5 anos de faculdade, passamos momentos inesquecíveis, que guardarei com enorme carinho.

À minha binómia, Filomena Dias.

A todos os docentes, que ao longo destes 5 anos me transmitiram os seus conhecimentos da melhor forma.

Um sincero Obrigado a todos!

## **ÍNDICE**

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	x
ÍNDICE DE TABELAS.....	xi
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	xii
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
I- Métodos utilizados na pesquisa bibliografia.....	3
<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>4</b>
I - DIABETES MELLITUS.....	4
II - OSTEOINTEGRAÇÃO.....	12
III - DIABETES MELLITUS E OSSO.....	16
1 – EFEITO DA INSULINA NO OSSO.....	18
IV - DIABETES MELLITUS E OSTEOINTEGRAÇÃO.....	20
1 - ESTUDOS EM HUMANOS.....	21
2 - ESTUDOS EM ANIMAIS.....	26
5 - IMPLANTES EM PACIENTES DIABÉTICOS.....	31
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>41</b>

## ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

AGEs – Produtos finais de glicosilação avançada

dl - decilitro

DM – Diabetes Mellitus

HbA1c – Hemoglobina glicosilada

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IL-1 $\beta$  – Interleucina 1 beta

Kg - quilograma

mg - miligrama

MMPs – Metaloproteinases

NaHCO<sub>3</sub> - Bicarbonato de sódio

NPH – Insulina isofânica

Rages – Receptores de AGEs

TBV – Volume de osso trabecular

Ti - Titânio

TNF- $\alpha$  – Factor de necrose tumoral alfa

$\mu$ m - micrómetro

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre a DM tipo 1 e a DM tipo 2

Tabela 2 - Complicações Microvasculares e Macrovasculares da DM

Tabela 3 - Comparação entre os níveis de HbAc1 e os níveis médios de glicemia (mg / dL, mmol / L)

Tabela 4 - Possíveis fatores de risco para o paciente diabético com implantes

Tabela 5 – Avaliação do risco que o paciente apresenta na consulta de medicina dentária

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Complicações sistémicas da DM

Esquema 2 – Metabolização da glicose e regulação da glicemia

Esquema 3 – Impacto da hiperglicemia no osso

Esquema 4 – Algumas indicações, afim de, se poder diminuir o risco de falha nos implantes

## **INTRODUÇÃO**

Nos últimos anos, a promoção da saúde oral tem sido um dos principais desafios da medicina dentária. Mesmo assim, inúmeras exodontias ainda são indicadas, pelo desconhecimento ou falha em alguma das etapas de prevenção, ou até mesmo por motivos acidentais, gerando áreas edêntulas com necessidade de reabilitação protética.

A reabilitação oral foi sempre um grande desafio para o profissional de medicina dentária. Tendo-se tornado nos últimos anos, o uso de implantes osteointegrados na reabilitação oral, um método amplamente difundido, considerando-se uma alternativa eficaz na substituição dos dentes perdidos.

Para que um implante obtenha sucesso, é fundamental que haja uma fixação rígida do implante ao osso onde é implantado, condição que se denominada por osteointegração. A osteointegração foi descoberta na década de 1960 pelo professor Brånemark. Este realizava estudos sobre microcirculação em mecanismos de reparação óssea e constatou uma ancoragem óssea directa e forte entre a câmara de titânio (que estava cirurgicamente inserida na tíbia de um coelho) e o tecido ósseo do referido animal. (Qian *et al.*, 2009)

Clinicamente para que um implante possa ser utilizado como suporte de uma prótese é necessário que ele seja assintomático, imóvel, durante cargas funcionais e sem imagem radiolúcida peri-implantar (Albrektsson *et al.*, *cit. in* Lindhe, 1999, p.625), estando assim, osteointegrado.

O sucesso da implantologia está directamente relacionado com o bom senso e capacidade do profissional em usar todas as informações disponíveis e a colaboração do paciente, em seguir correctamente as indicações após a cirurgia, tais como: alimentação adequada, informação sobre de alterações locais e de saúde geral, comparecimento às consultas programadas e uma higiene oral adequada. Os insucessos representam cerca de 5 a 10% dos trabalhos realizados, nestes casos ainda se poderá realizar uma nova implantação com elevada taxa de sucesso. (Parenti Filho *et al.*, 2007)

Cerca de 3 a 4% dos pacientes adultos tratados na área de medicina dentária são diabéticos. A Diabetes Mellitus (DM) é, uma patologia sistémica com alterações na cicatrização e outras, alterações fisiológicas que diminuem a capacidade imunológica, podendo assim aumentar a susceptibilidade a infecções e afectar a osteointegração dos implantes dentários. (Silva-Sousa *et al.*, 2003; Olson *et al.*, 2000)

Tendo em vista as inúmeras particularidades do paciente diabético, o mesmo é considerado como sendo um paciente especial, necessitando de cuidados durante a consulta de rotina, medicação, anestesia e controlo (Kitamura *et al.*, 2004). O número de indivíduos com diabetes continuará a aumentar à medida que a população envelhece. (Fiorellini *et al.*, 2000)

Com a evolução dos implantes dentários e o crescente interesse da população por este recurso cirúrgico, tornou-se importante saber se os pacientes diabéticos estariam aptos para receber implantes e se estes desenvolviam uma osteointegração.

A minha motivação para este tema deveu-se ao facto do Medico Dentista ser confrontado com um número ascendente de pacientes com várias doenças sistémicas, nomeadamente a DM. Sendo a implantologia uma importante opção de tratamento reabilitador, mas ao mesmo tempo um tratamento com resultados controversos para este tipo de pacientes, foi importante para mim fazer esta revisão bibliografia.

Neste contexto, este trabalho tem como objectivo uma revisão bibliográfica acerca da influência da DM na osteointegração de implantes dentários.

## **I - Métodos utilizados na pesquisa bibliografia**

A revisão bibliográfica foi efectuada através da biblioteca *on-line* da Faculdade de Medicina Dentária do Porto, com os motores de busca: *Pubmed, Google Scholar, Medline e Science Direct*, referentes aos artigos publicados entre 2000-2011. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave e foram efectuadas combinações entre elas: *dental implants; diabetes mellitus; hyperglycemia; osseointegration*. Foi realizada uma pesquisa manual de artigos e livros, nas bibliotecas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e Faculdade de Medicina Dentária do Porto.

Da pesquisa bibliográfica resultou um conjunto de artigos, que foram analisados cuidadosamente, dos quais foram utilizados aproximadamente 60 referências bibliográficas e estudos clínicos.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **1 - DIABETES MELLITUS**

A DM é uma doença tão antiga como a própria humanidade. Num documento médico egípcio, o papiro Ebers, datado de 1550 a.C., já havia referência a uma doença que se caracterizava pela eliminação abundante de urina (polúria), daí a palavra diabetes significar “sifão”, pois o sinal óbvio da doença é o aumento do volume da urina. Os médicos gregos observaram também que as formigas eram especialmente atraídas pela urina dos diabéticos. Por volta de 1650, o médico britânico Thomas Willis descobriu o porquê dessa atracção das formigas, ao testar a urina de um dos seus pacientes diabéticos. Este registou que ela era “maravilhosamente doce”. O nome da doença passou então a ser denominado DM, ou seja, “sifão de mel”. (Messima *et al.*, 2002)

A DM é considerada um problema de saúde pública pela sua magnitude, risco e dificuldades no seu controlo. Destaca-se também pela sua alta frequência na população elevada taxa de mortalidade Altos custos financeiros e sociais estão envolvidos no tratamento, associados a uma deterioração significativa na qualidade de vida dos pacientes diabéticos. (Pères *et al.*, 2006)

Os pacientes diabéticos representam uma parte significativa da população. Mundialmente há aproximadamente 150 milhões de diabéticos, o que representa uma prevalência de 7,6% entre indivíduos adultos entre os 30 e 68 anos de idade. A incidência de DM não demonstra distinção entre homens e mulheres, e é ligeiramente mais elevada nos grupos etários mais elevados do que em idades mais jovens. (WHO.DM *cit. in* Margonar *et al.*, 2003)

Calcula-se que na última década, a DM afectou aproximadamente 140 milhões de indivíduos e espera-se que em 2025 mais de 300 milhões estejam afectados a nível Mundial (Zimmet *et al.*, *cit. in* Valero *et al.*, 2007). Em Portugal, estima-se que existam entre 400 a 500 mil pessoas com Diabetes. (APDP, 2011)

A DM é uma doença metabólica caracterizada pela deficiência na acção ou secreção da insulina, ou a combinação de ambas, cuja consequência directa é o aparecimento de hiperglicemia, ou seja, o nível de glicose circulante apresenta valores aumentados. Como o principal problema endócrino é a parcial ou total deficiência de insulina, poderão resultar diversas alterações profundas no metabolismo de carboidratos, proteínas e lípidos. (Kidambi *et al.*, 2008; Silva-Sousa *et al.*, 2003)

### **Tipos de diabetes:**

#### Diabetes Mellitus Tipo 1

Ocorre a destruição auto-imune das células  $\beta$  do pâncreas, provocando uma redução de produção de insulina que consequentemente leva a níveis altos de sustentados de glicemia, com perda de glicose pela urina, além do metabolismo da gordura corporal, resultando na produção de corpos cetónicos (ácido cetoacético e ácido  $\beta$ -hidroxibutírico) e da produção contínua de glicose pelo fígado. Geralmente o pico desta doença ocorre durante a puberdade, tendo os pacientes uma idade inferior a 20 anos de idade no início da doença. (Robbins, 2007, p.682)

- Na maioria dos casos, a destruição das células  $\beta$  dá-se por um mecanismo auto-imune – DM tipo 1 auto-imune;
- Em alguns casos, não se consegue documentar a existência do processo imune – DM tipo 1 idiopática. (DGS, 2009)

#### Tratamento da DM tipo 1:

- Insulina;
- Alimentação;
- Exercício físico;
- Educação da Pessoa com Diabetes, onde está englobada a auto-vigilância e o auto-controlo da Diabetes através de testes ao sangue efectuados diariamente e que permitem o ajuste da dose de insulina, da alimentação e da actividade física. (RAOND, 2009)

### Diabetes Mellitus Tipo 2

A DM tipo 2 é caracterizada por uma redução de sensibilidade tecidual à insulina e uma diminuição de secreção de insulina estimulada pela glicose. O tipo 2 é mais comum em adultos, com uma frequência mais elevada nos idosos e obesos, embora nos últimos anos a incidência tenha vindo a aumentar constantemente na população mais jovem. (Robbins, 2007, p.684)

Tratamento da DM tipo2:

Este tratamento depende da força de vontade do paciente diabético. Ele implica uma adaptação a uma alimentação adequada e actividade física. Quando estas medidas não são suficientes para o controlo da DM, o paciente necessita complementar o tratamento com hipoglicemiantes orais, e em certos casos, é necessário o uso de insulina. (RAOND, 2009)

### Diabetes Mellitus Gestacional

Surge como consequência da resistência à acção da insulina associada às hormonas placentárias e apresenta deficiências de produção da insulina durante a segunda metade da gravidez. (Kidambi *et al.*, 2008)

Influência da Diabetes Mellitus no processo da osteointegração

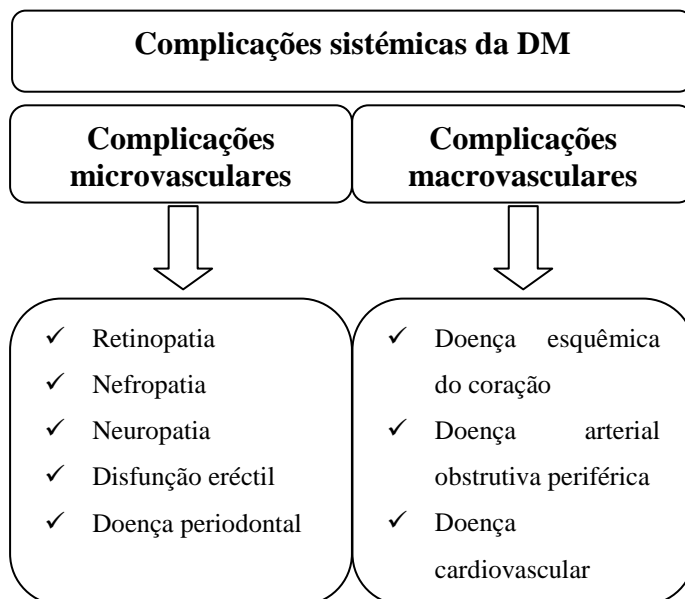
Características	Tipo 1	Tipo 2
Idade da manifestação	Geralmente antes dos 20 anos	Geralmente depois dos 20 anos
Características da manifestação	Súbita; frequentemente com cetoacidose	Gradual; em geral assintomático
Peso corporal usual	Normal	Excesso de peso
Genética (pais/ irmãos com diabetes)	<20%	>60%
Gêmeos monozigóticos	50% concordantes	90 % concordantes
Células $\beta$	Acentuadamente reduzidas	Normal ou levemente reduzidas
Insulina sanguínea	Reduzida	Elevada ou normal

Tabela 1. Comparação entre a DM tipo 1 e a DM tipo 2 (adaptado de Robbins, 2007, p. 684)

Sem a insulina suficiente e eficiente, a hiperglicemia ocorre, levando a complicações a curto e longo prazo. Entre as mais tardias, estão a nível microvascular: retinopatia; nefropatia; neuropatia a nível periférico ou autónomo; disfunção erétil; doença periodontal, e a nível macrovascular pode-se encontrar: doença isquémica do coração; doença arterial obstrutiva periférica; doença cerebrovascular. (Valero *et al.*, 2006)

Os pacientes diabéticos, quando comparados a indivíduos sem diabetes, são mais susceptíveis à doença periodontal, sendo reconhecida como a sexta complicação mais prevalente da DM, sendo as outras cinco a retinopatia, neuropatia, nefropatia, doenças cardiovasculares e a doença vascular periférica doença. (Kidambi *et al.*, 2008; Javed *et al.*, 2009)

As complicações microvasculares e macrovasculares da DM estão resumidas no seguinte esquema:



Esquema 1. Adaptada de Fiorellini *et al.*, 2000; Valero *et al.*, 2006; Kidambi *et al.*, 2008; Javed *et al.*, 2009; Harrison, 2002, p. 2251

As complicações na DM tipo 1 ocorrem em resultado de uma complicação microvascular, que pode ser definida como afectando arteríolas e pequenos vasos sanguíneos. Na DM tipo 2, tanto a complicação microvascular como a macrovascular contribuem para uma maior morbilidade atribuída a danos resultantes das complicações macrovasculares. A doença periodontal está também associada com a hiperglicemia, mau controlo da DM e também risco mais elevado de desenvolver a doença periodontal. (Kidambi *et al.*, 2008)

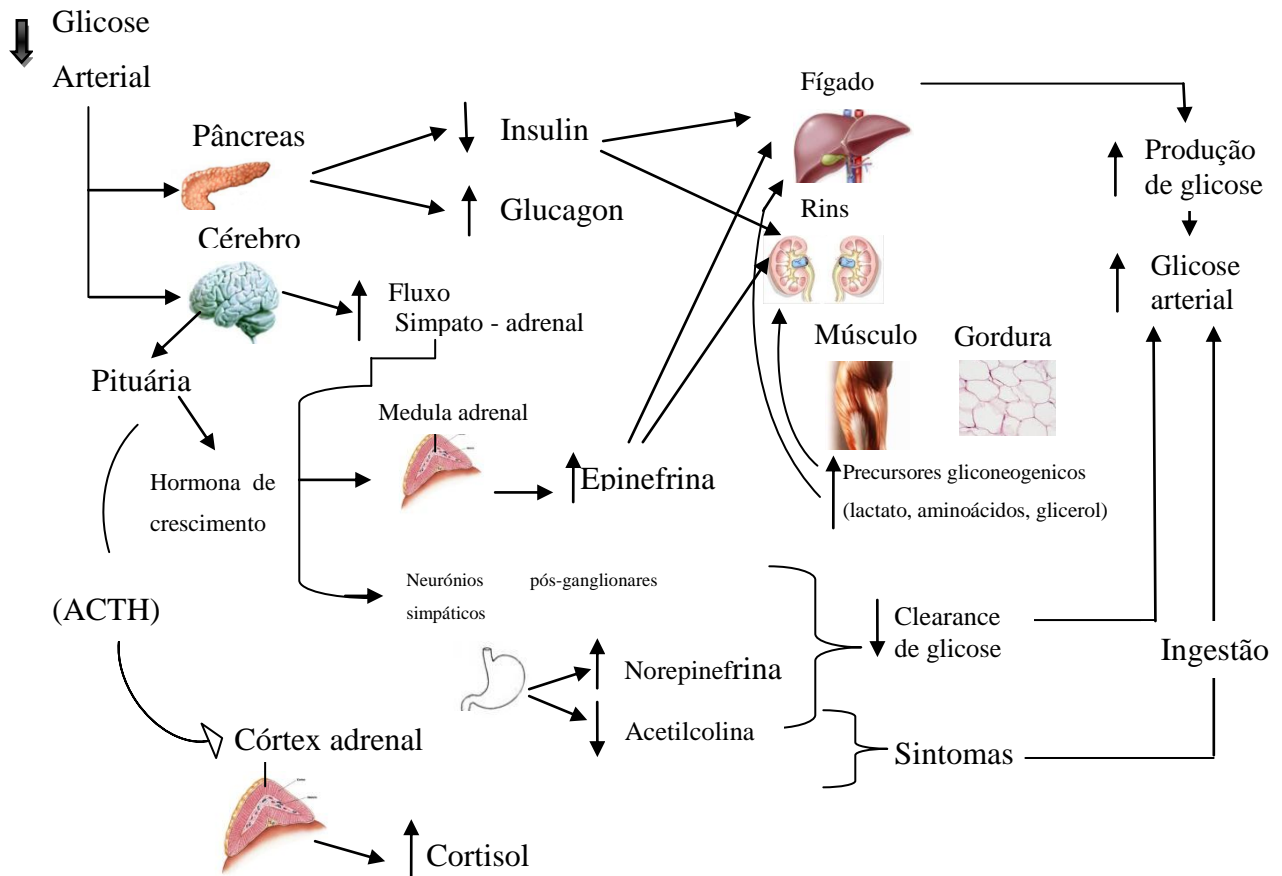
Diversos factores associados à DM podem influenciar a progressão e agressividade da doença periodontal: tipo de diabetes (mais desenvolvida na DM tipo 1), idade do paciente (o risco aumenta durante e após a puberdade) e controlo inadequado da doença. (Wehaba *et al.*, *cit. in* Alves *et al.*, 2007)

A DM encontra-se também associada a alterações na cicatrização, que podem afectar a osteointegração de implantes dentários. (Olson *et al.*, 2000)

<b>Complicações Microvasculares e Macrovasculares da DM</b>		
<b>Complicação</b>	<b>Características</b>	<b>Prevenção</b>
<b>Retinopatia</b>	Hemorragia, microaneurismas, exsudado, descolamento da retina, edema macular.	Rastreio anual para detecção inicial e tratamento;  Bom controlo dos níveis da glicose.
<b>Nefropatia</b>	Tem sido mundialmente apontada como a principal causa de início de programas de diálise;  A microalbuminúria é o marcador persistente da Nefropatia.	Bom controlo dos níveis da glicose.
<b>Neuropatia</b>	Periférica ou autónoma  Periférica: dor, formigueiro, dormência e predisposição para úlceras no pé;  Autónoma: afecta o sistema cardiovascular, gastrointestinal, geniturinário e a sensibilização da hipoglicemia.	O exame aos pés regularmente;  Bom controlo dos níveis da glicose.
<b>Doenças cardiovasculares</b>	O risco é maior quando associada com microalbuminúria, hipertensão ou retinopatia;  Risco aumentado de sofrer um enfarte silencioso.	Bom controlo e tratamento da hipertensão e hiperlipidemia.

Tabela 2. Adaptada de Kidambi *et al.*, 2008; Brunetti *et al.*, 2004, pp. 162-167

Existem vários tipos distintos de DM resultantes de uma complexa interacção entre factores genéticos e ambientais. Em função da etiologia da DM, os factores que contribuem para reduzir a hiperglicemia, incluem a secreção de insulina e a diminuição da utilização e produção de glicose. A degradação metabólica associada à DM causa alterações fitopatológicas secundárias em diversos sistemas de órgãos como mostra a figura 1. (Fauci, *cit. in* Harrison, 2002, p.2241)



Esquema 2. Metabolização da glicose e regulação da glicemia. Adaptado de Harrison, 2002, p. 2271-2273

A principal característica endócrina desta patologia é a deficiência parcial ou total da síntese de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas a qual origina modificações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lípidos. Os principais sintomas do déficit de insulina são a poliúria, polidipsia e a perda de peso apesar do aporte calórico adequado. (Silva-Sousa *et al.*, 2003; Fauci, *cit. in* Harrison, 2002, p. 2241)

A hiperglicemia provoca alguns distúrbios na imunidade, provocando alterações fisiológicas que diminuem a capacidade imunológica e a resposta inflamatória destes pacientes. O descontrole glicémico pode levar a disfunções nos leucócitos, com anormalidades na aderência, quimiotaxia, fagocitose e destruição intracelular. Existe ainda uma diminuição, da activação espontânea e da resposta neutrófila em comparação com pacientes não portadores de DM. (Bandeira *et al.*, *cit. in* Sousa *et al.*, 2003)

Critérios para o diagnóstico da DM (teste de tolerância à glicose)

- Glicose plasmática em jejum  $\geq 7.0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dl);
- Glicose plasmática  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL), com sinais e sintomas clínicos de Diabetes Mellitus;
- Glicose plasmática  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL), na amostra duas horas após a dose de 75 de glicose por via oral (Harrison, 2002, p.2242).

A hemoglobina é uma proteína encontrada nas células vermelhas do sangue. Na corrente sanguínea, a glicose adere à hemoglobina vermelha formando A1c (HbA1c). O aumento dos níveis de glicose no sangue contribui para aumentar a ligação e consequentes os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Esta ligação permanece durante os 90 a 120 dias de vida do glóbulo vermelho. (Kilpatrick, 2000)

A HbA1c é interpretada como sendo uma média da glicose no sangue presente ao longo dos últimos 3-4 meses (Peterson *et al.*, 1998). A medição da HbA1c é aceite como sendo um índice de glicemia média no tratamento de pacientes com diabetes. As decisões a respeito do tratamento baseiam-se frequentemente níveis de HbA1c. (Rohlfing *et al.*, *cit. in* Gomero *et al.*, 2008)

Em ambos os subtipos de DM (tipo 1 e tipo 2), o objectivo terapêutico centra-se na manutenção da glicose no sangue em níveis normais ou quase normais. Na tabela 3 é feita uma comparação entre os valores de HbAc1 e os níveis médios de glicemia.

HbAc1 (%)	Mg/dl	Mmol/l
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

Tabela 3. Comparação entre os níveis de HbAc1 e os níveis médios de glicemia (mg / dL, mmol / L), adaptada de Valero *et al.*, 2006.

## **II – OSTEOINTEGRAÇÃO**

A osteointegração define-se como sendo uma união estável e funcional entre o osso e uma superfície de titânio, com formação de um tecido ósseo ao redor do implante sem crescimento de tecido fibroso na interface osso-implante. Este fenómeno ocorre após a inserção de um implante dentro do osso e migração de células ósseas para a superfície deste metal. O conceito foi inicialmente introduzido na década de 1960 Brånemark. (Qian *et al.*, 2009 e Alcoforado *et al.*, 2008)

Segundo Lindhe, a osteointegração é uma conexão directa entre o osso e o implante sem a interposição de camadas de tecidos moles. No entanto, o contacto directo em 100% entre o implante e o osso não acontece. (Lindhe, 1999, p. 625)

Newman, através de medições com microscopia óptica, afirmou que casos bem-sucedidos terão entre 30% e 95% de contacto entre a superfície osso-implante. No entanto, os cortes histológicos da interface osso-implante consideram-se usualmente espessos (20 a 150  $\mu\text{m}$ ), não permitindo uma visualização adequada da interface. (Carranza *et al.*, 1997, p. 734-735)

Uma técnica *in vitro* de Holden e Bernard forneceu um sistema reproduzível para analisar a interface osso-implante. Esta técnica consiste em cortes semi-finos (2 µm) e finos (80 nm), estes foram preparados e analisados através de microscopia óptica e electrónica de transmissão. Estes investigadores através desta técnica concluíram que, a microscopia electrónica da interface osso-titânio demonstrou que existe sempre tecido conjuntivo entre o implante e o osso. (Carranza *et al.*, 1997, p. 735)

A presença de uma camada fibrosa entre o osso e o implante indica falha na osteointegração (Brånemark *et al.*, 1985). De acordo com Schenk e Buser (2000), a osteointegração pode ser facilmente comparada com o processo de cicatrização de uma fractura, no qual os fragmentos fracturados se tornam unidos por osso, sem que haja interposição de tecido fibroso ou formação de fibro-cartilagem. No caso dos implantes a união será entre o osso e a superfície dos implantes. (Alcoforado *et al.*, 2008)

O processo inicia-se com uma resposta inflamatória após a inserção óssea do implante. As células precursoras mesenquimais, pré-osteoblastos, e osteoblastos migram para a superfície do implante através do coágulo que se forma, o que resulta na formação de fibrilas colagénicas de tecido osteóide. Após alguns dias, começa a formar-se osso tecidual que desenvolve osso trabecular reparativo na interface osso-implante. Finalmente, este osso trabecular sofre remodelação e origina osso lamelar característico, que resulta numa interface mineralizada. (Quian *et al.*, 2009)

Alguns factores importantes devem ser controlados para se poder alcançar uma osteointegração adequada do implante. Estes factores envolvem: biocompatibilidade; desenho do implante; condições da superfície do implante; o estado do hospedeiro; a técnica cirúrgica para a instalação do implante e condições das cargas aplicadas sobre os implantes após a sua instalação. Todos estes factores necessitam de ser controlados mais ou menos para que exista uma correcta osteointegração. (Albrektsson *et al.*, *cit. in* Lindhe, 1999, p.624)

Pelo facto de existir dificuldade na quantificação do grau de contacto ósseo com o implante *in vitro*, surgiu uma definição onde não se usam os critérios histológicos, mas sim a estabilidade clínica: “O processo pelo qual a fixação rígida clinicamente

assintomática de materiais aloplásticos é realizada e mantida, no osso, durante cargas funcionais. (Zarb e Albrektsson, *cit. in* Lindhe, 1999, p.625)

Clinicamente, Albrektsson *et al.* (1986) propuseram um índice no qual se analisada: a mobilidade dos implantes individualmente; ausência de radiolucidez periimplantar; ausência de sinais e sintomas persistentes ou irreversíveis como dor, desconforto, alterações sensoriais ou infecção atribuída ao implante; perda da crista óssea marginal menor que 0,2mm por ano e 1mm após o primeiro ano do implante em função. Portanto, para avaliação dos implantes é imprescindível a realização de um exame radiográfico nas consultas de re-avaliação / controlo do paciente, sendo de extrema importância para a implantologia determinar métodos eficientes e sensíveis para a detecção de alterações ósseas. (Sallum *et al.*, 2008)

O sucesso clínico dos implantes não será apenas dependente do tempo da cicatrização óssea “implantar”, mas sim de múltiplos parâmetros que actuam ao longo da vida do implante, todos influenciando os eventos dinâmicos que ocorrem no osso. É hoje aceite que ambos os aspectos da osteointegração, na manutenção do osso pré-existente (remodelação) e o novo osso formado (regeneração), determinam o sucesso da cicatrização óssea implantar. (Joos *et al.*, 2006)

Os vários passos cirúrgicos necessários à colocação de um implante, desde a incisão, à elevação de um retalho, à osteotomia de preparação do leito, até à instalação final do implante, envolvem uma série de reacções tecidulares que, em conjunto com outros factores, vão determinar o sucesso de todo o processo de osteointegração. O processo de osteointegrassão requer a formação de novo osso ao redor de um implante, resultante de uma série de fenómenos de remodelação/regeneração óssea. Aquando da introdução de um implante, por mais cuidadosa que seja a técnica cirúrgica, vai ocorrer uma zona de necrose óssea. (Alcoforado *et al.*, 2008)

O titânio (Ti) é considerado o melhor metal para a fabricação dos implantes dentários, este é biocompatível; apresenta uma boa resistência às forças corrosivas no meio biológico; induz reacções toleráveis nos tecidos hospedeiros; têm a força necessária; ductibilidade e alta resistência (Martínés, 2001, p.596-597). O Ti é reactivo,

possibilitando a formação espontânea de uma camada de óxido na superfície do metal. Este óxido é um dos compostos mais resistentes que se conhece, caracterizado por uma densa “película” que protege o metal do ataque químico, inclusive dos líquidos agressivos corporais, adaptando-se osso neoformado na superfície rugosa de titânio a ela (Brown, 1997).

Clinicamente o óxido de Ti é muito estável e inerte, a superfície de Ti perde essa passividade quando contaminada e que o óxido muda a sua composição, originando um tecido de granulação que leva à perda de osteointegração. (Martínés, 2001, p.596-597)

Relativamente à colocação de implantes dentários, algumas situações são ainda um desafio, principalmente quando a qualidade e/ou quantidade óssea não é ideal. A presença de volume ósseo suficiente é um requisito importante para a colocação de um implante dentário. (Chen *et al.*, 2004)

Segundo Franchi e seus colaboradores (2009), os factores de risco que podem afectar a reabilitação com implantes em pacientes diabéticos são:

- Factores relacionados com a idade do paciente, raça e hábitos tabágicos;
- Factores relacionados com a DM: tipo, concentração de glicose no sangue e do seu controlo;
- Factores cirúrgicos: tipo de implante, comprimento, qualidade do osso, experiência do profissional, técnica cirúrgica.

Em paciente não diabéticos, a idade do paciente e a raça não parece afectar a reabilitação protética com implantes, mas o fumo representa um factor de risco para estes pacientes. (Abdulwassie *et al.*, *cit. in* Franchi *et al.*, 2009)

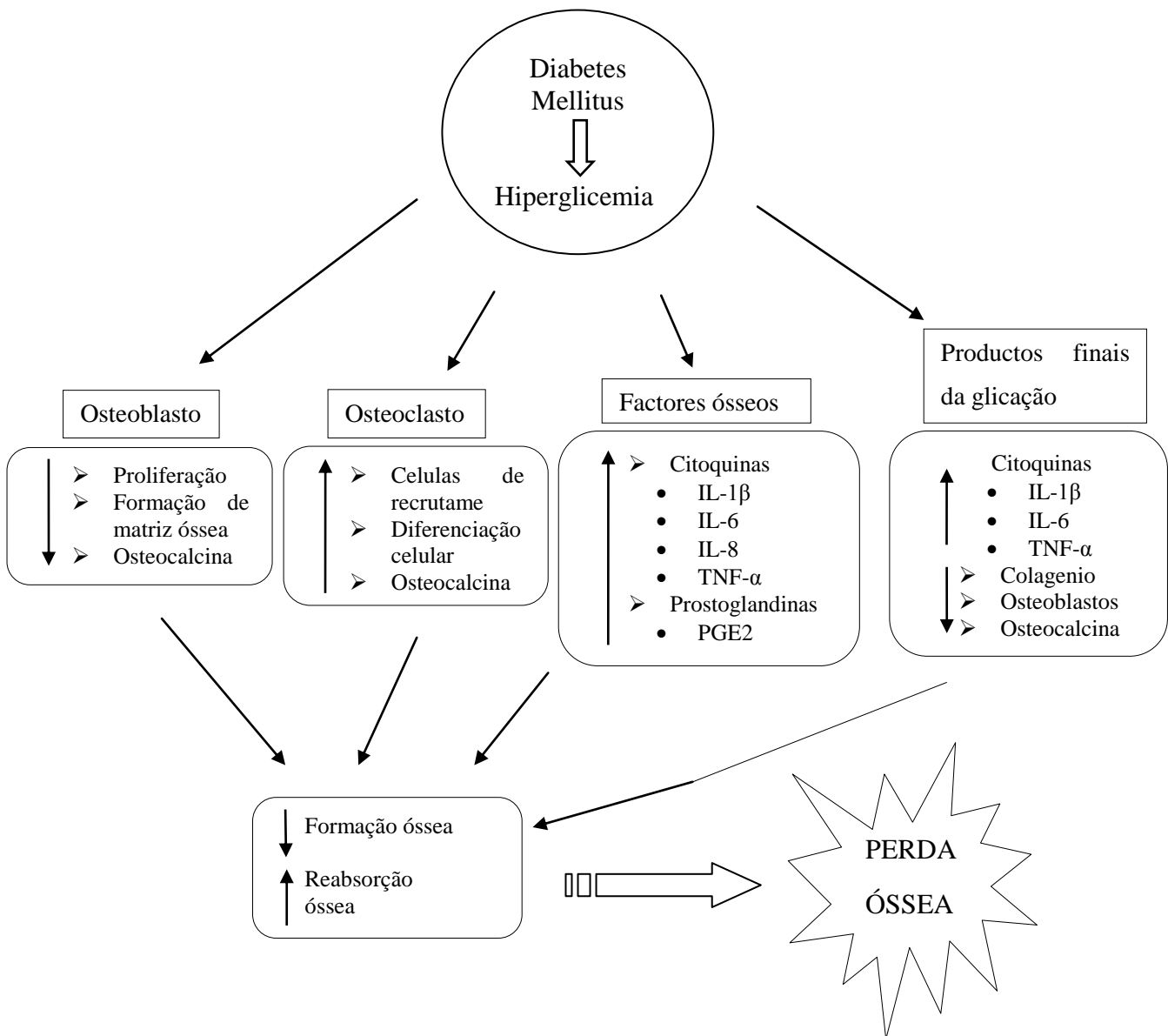
### **III - DIABETES MELLITUS E OSSO**

A hiperglicemia crónica, afecta diferentes estruturas tecidulares produzindo um efeito inflamatório, tendo sido demonstrado *in vitro*, ser um estímulo para a reabsorção óssea. A perda de osso na DM não parece depender tanto de um aumento da osteoclastogenese quando comparado com a redução de formação de novo osso (He, *cit. in* Valero *et al.*, 2007; Di Alberti *et al.*, 2010). Sabe-se que a hiperglicemia inibe a diferenciação osteoblástica e altera a reposta da hormona paratiroideia que regula o metabolismo do fósforo e cálcio, produzindo um efeito negativo na matriz do osso e dos seus componentes, afecta também a aderência, o crescimento e a acumulação da matriz extra celular. A hemostase mineral, a produção de osteóides e, em resumo, a formação óssea foi mostrado estar claramente diminuída em vários modelos experimentais (Di Alberti *et al.*, 2010).

Em relação à influência da DM experimental no osso, baixas taxas de formação de nova matriz óssea, podem ser explicadas pela redução do número de osteoblastos ou então pela redução da actividade dos osteoblastos. No inicio da doença, a redução da formação óssea em diabéticos está mais relacionada com o um menor número de osteoblastos, os quais continuam a funcionar normalmente. (Valero *et al.*, 2006)

Uma recente meta-análise demonstrou que a DM tipo 1 está claramente associada com a diminuição da densidade óssea e com o aumento do risco de fracturas, no entanto, este risco é menor para os pacientes portadores da DM tipo 2, encontrando-se um ligeiro aumento da densidade óssea. (Vestergaard, *cit. in* Retzep e Donos, 2010) Dado que, a hiperinsulinemia está associada com um aumento da densidade mineral óssea, tem sido sugerido que o diferencial observado clinicamente, pode ser explicado pela discrepância na concentração de insulina sistémica entre a DM tipo1 e a DM tipo2, ou seja, insulinopenia versus hiperinsulinemia, respectivamente. (Thrailkil, *cit. in* Retzep e Donos, 2010)

Influência da Diabetes Mellitus no processo da osteointegração



Esquema 3. Impacto da hiperglicemia no osso. Adaptado de Javed *et al.*, 2009

O impacto da DM na saúde sistémica conduziu a inúmeras investigações. À medida que os efeitos e complicações desta doença vão sendo conhecidos, os investigadores estão estudando a sua patogénese. A DM pode induzir mudanças na formação do osso, tais como: aumento do tempo de mineralização do osteóide; alterações na síntese proteica; inibição da formação da matriz de colágeno; reduzido volume ósseo; diminuição do número de osteoblastos; metabolismo ósseo acelerado; redução da produção da osteocalcina. (Fiorellini *et al.*, 2000)

A DM tipo 1 produz uma redução da densidade mineral óssea através de mecanismos que ainda não estão suficientemente esclarecidos, tem sido atribuída tanto à formação de menos de osso como também a uma maior taxa de perda óssea (Levin et al., *cit. in* Valero et al., 2006). Esta alteração não foi demonstrada em pacientes com DM tipo 2 e, em alguns estudos, até parece que existe uma maior densidade mineral óssea em comparação com um grupo controle (Krakauer et al., *cit. in* Valero et al., 2006). Os modelos experimentais de diabetes tipo 2 têm mostrado uma redução tanto a formação óssea e reabsorção óssea, o que pode explicar este efeito aparentemente contraditório (He, *cit. in* Valero et al., 2006).

### **1 - EFEITO DA INSULINA NO OSSO**

O efeito da terapia com insulina em pacientes sujeitos a tratamento com implantes dentários, tem vindo a ser estudada nos últimos anos, dado que esta doença sistémica pode prejudicar a qualidade óssea. (Kotsovilis et al., 2006; Najjarro et al., 2009)

Na DM, o estado de hiperglicemia leva a alterações degenerativas nos pequenos e grandes vasos sanguíneos e danos ao sistema imune que resultam no aumento da susceptibilidade às infecções e a maior gravidade da doença periodontal. Esses factores associados podem favorecer o crescimento mais rápido de determinadas espécies de microrganismos envolvidos na doença periodontal no paciente diabético. A microbiota complexa induz, de maneira ainda não esclarecida, resistência à acção da insulina em todo o organismo. A resistência à acção da insulina ocorre devido à elevação considerável dos níveis de citocinas inflamatórias, o que também aumenta o risco de desenvolvimento de complicações da diabetes. (Torres, *cit. in* Vieira et al., 2008)

Não há alterações específicas no metabolismo ósseo associadas à diabetes. A insulina é uma hormona importante para o controlo da glicose, tendo também um papel importante no crescimento normal do esqueleto ósseo. (Canalis et al., *cit. in* Fiorellini et al., 2000)

A insulina não inibe a reabsorção óssea, mas estimula a síntese da matriz óssea. Os seus efeitos tanto podem ser directos como indirectos no metabolismo ósseo. Directamente há uma estimulação na síntese da matriz osteoblástica e indirectamente, o factor de

crescimento é estimulado semelhantemente à insulina-I que é produzida pelo fígado. O factor de crescimento semelhante à insulina-I, vai aumentar a síntese da matriz por dois mecanismos: pelo aumento o número de osteoblastos presentes e pela regulação da função dos osteoblastos. (Goodman *et al.*, *cit. in* Fiorellini *et al.*, 2000)

Em modelos experimentais de diabetes, os níveis de glicemia normal obtida pelo tratamento com insulina trouxe crescimento na formação da matriz óssea e de osteóide similar aos controles (Locatto *et al.*, *cit. in* Valero *et al.*, 2006). Enquanto hiperglicemia pode reduzir a recuperação óssea em até 40% após osteotomia circular, o tratamento com insulina normaliza esse índice de recuperação, indicando que a deterioração do osso está estritamente relacionada com o mau controlo da DM. (Santana *et al.*, *cit. in* Franchi *et al.*, 2009)

Morais *et al.*, 2009 observou que o tratamento com insulina apresentou resultados semelhantes entre o grupo controlo e o grupo a fazer terapia com insulina. Estes resultados sugerem que o tratamento com insulina foi favorável à formação de osteointegração durante o período experimental. Este resultado é dependente das doses de insulina, de forma a que estas sejam suficientes para obter valores normais de glicose.

A hiperglicemia inibe a diferenciação dos osteoblastos, alterando a resposta das glândulas paratiróides que regulam o metabolismo de cálcio e de fósforo (Zimmet *et al.*, *cit. in* Franchi *et al.*, 2009), havendo assim, efeitos prejudiciais sobre o crescimento e diferenciação de matriz extracelular (Santana *et al.*, *cit. in* Franchi *et al.*, 2009).

A terapêutica com insulina pode reduzir os efeitos da DM no osso à volta do implante, promovendo a osteointegração. (Shernoff *et al.*, *cit. in* Franchi *et al.*, 2009).

A função da insulina na inflamação, é a de se comportar como uma hormona pró-inflamatória, acúmulo glicémico nos neutrófilos e na fagocitose. (Cardoso *et al.*, 2006)

#### **IV - DIABETES MELLITOS E OSTEOINTEGRAÇÃO**

A DM é uma doença de alta prevalência, encontrando-se associada a sequelas adversas sistêmicas, tais como alterações de cicatrização, que podem afectar a osseointegração de implantes dentários (Olson *et al.*, 2000).

Várias condições sistêmicas, tais como DM, têm sido um contributo para falhas nos implantes. Certos mecanismos, como revisto recentemente (Fiorellini e Nevins, 2000), têm sido propostos para a influência da DM nas respostas biológicas sobre a osteointegração, entre eles incluem-se a diminuição da resposta de cicatrização óssea, redução de suprimento vascular devido à microangiopatias, diminuição da defesa do hospedeiro, formação de avançados nos produtos finais de glicação (AGEs), redução da produção de colagénio.

Pacientes com DM correm um maior risco de infecção pós-cirúrgica e, normalmente, apresentam menores taxas de cicatrização. Sendo, o uso de implantes não recomendado para estes pacientes (Ottoni *et al.*, 2004).

Diversos pareceres, por vezes controversos, têm sido expressos sobre o efeito da DM a curto prazo ou a longo prazo no prognóstico do implante dentário (Fiorellini *et al.*, 1999). O relatório de consenso sobre a terapia de implantes dentários no Workshop Mundial em Periodontia (1996) concluiu que não havia evidências de que a colocação de um implante num paciente com a DM controlada seja um risco maior comparando com a sua colocação na população em geral (World Workshop em Periodontia., 1996). (Valero *et al.*, 2007)

O Instituto de Desenvolvimento do Consenso de Saúde (1998) após a Conferência Dentária de Implantes sugeriu, que se o paciente não estiver com um rigoroso dos níveis de glicose não deve ser considerado um candidato para a cirurgia de implantes dentário (Instituto Nacional de Consenso de Desenvolvimento da Saúde, 1998). Abaixo, são apresentados alguns estudos para melhor aprofundar este tema. (Valero *et al.*, 2007)

Kotsovilis *et al.*, 2006, desenvolveram revisão bibliográfica abrangente e crítica de estudos experimentais e clínicos publicados na literatura internacional de forma a examinar a colocação de implantes dentários endósseos em pacientes diabéticos, de forma a tirar conclusões baseadas em evidências quanto à eficácia e previsibilidade do Médico Dentista colocar implantes em pacientes diabéticos. Após a pesquisa literária obtiveram-se 277 títulos potencialmente relevantes e resumos, que foram sujeitos a uma avaliação cuidadosa, obtendo-se as 19 publicações (oito casos clínicos e 11 estudos experimentais) que foram revistas. Concluindo-se que a maioria dos estudos indicou que a diabetes estiver bem-controlada, não é uma contra-indicação, desde a nível metabólico esteja controlado.

A maioria dos estudos sugerem, que os implantes podem ser utilizados em pacientes com DM, mas apenas quando a doença estiver bem controlada. Caso contrário, é necessário administrar medicação e adiar a cirurgias até os níveis de glicose estarem controlados (Ottoni *et al.*, 2004).

## **1 – ESTUDOS EM HUMANOS**

**Olson *et al.*, 2000** relataram resultados de um estudo de 5 anos de acompanhamento de implantes instalados em DM tipo 2. Neste estudo os 89 pacientes eram diabéticos, e tinham uma média de idade de 62.7 anos, a diabetes foi controlada antes da cirurgia de implantes através de alimentação, hipoglicemiantes orais e insulina. Cada um dos 89 pacientes receberam 2 implantes osteointegrados na forma de raiz, colocados na sínfise mandibular, segundo as instruções do fabricante. Após 4 meses da colocação dos implantes ocorreu o 2º estágio da cirurgia, estes foram descobertos, procedendo-se á colocação em cada paciente de uma prótese total superior e uma a sobredentadura inferior que foi mantida 60 meses após a carga. Os pacientes foram reavaliados aos 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 e 60 meses. Num período de 5 anos foram analisadas as seguintes variáveis: valores de HbA1c do início e acompanhamento, idade do paciente, hábitos tabágicos e comprimento do implante também foram analisadas. A taxa de sucesso correspondeu a 88%, ou seja, dos 178 implantes, 16 falharam pela presença de mobilidade clínica, desde a colocação até ao fim do acompanhamento (60 meses). Nenhum implante falhou entre o 1º e o 2º estágio da cirurgia, falharam 5 no 2º estágio

de descobrimento, 7 falharam após o 2º estágio e antes da colocação da restauração protética, e 4 falharam após a restauração. Em relação ao tipo de implante, a taxa de falha para o titânio comercialmente puro foi de 9,5%, para o titânio plasma spray de 6,3% e para a liga de titânio 11,1%.

Os pacientes demonstraram uma grande satisfação, através do questionário que foi realizado aos 6 e 60 meses. A maior parte dos indivíduos relatou sucesso no uso de suas próteses e melhora na mastigação, fonação e aparência estética.

Os autores concluíram que a colocação de implantes endósseos na sínfise mandibular de pacientes com DM tipo 2 é um procedimento previsível, concluíram também, que implantes mais compridos apresentam maior taxa de sucesso.

**Farzad e seus colaboradores (2002)** avaliaram o resultado da reabilitação de pacientes diabéticos, tratados por total ou parcial edentulismo com implantes osteointegrados, utilizando uma amostra composta por 25 pacientes diabéticos que se prontificaram a ser submetidos a uma reabilitação com implantes. Foram também registadas as seguintes variáveis: idade, género, tipo de diabetes, sobrevida dos implantes, periimplantite, e perda óssea.

A taxa de sucesso dos implantes registada foi de 96,3% durante o período de cicatrização, os três pacientes onde ocorreu o insucesso eram fumadores e no momento da cirurgia não apresentavam um controlo glicémico aceitável, um ano após a cirurgia encontrava-se 94.1% de sucesso. Poucas complicações foram registadas e todos os pacientes, à excepção de um, estavam satisfeitos com o tratamento. Os autores concluíram que houve sucesso na reabilitação de pacientes diabéticos edêntulos, inclusive no tratamento com recurso a enxerto ósseo. Nos casos em que os níveis de glicose estavam controlados, as taxas de sucesso encontradas na reabilitação de diabéticos, por meio de implantes dentários, foram estatisticamente próximas das taxas em pacientes sem DM.

**Abdulwassie et al. (2002)** apresentaram um estudo com 25 pacientes. Todos os pacientes antes da cirurgia controlaram os níveis de glicose através de dieta, hipoglicemiantes orais ou insulina. Os níveis aceites para a realização da cirurgia com implantes de HbA1c foram até 7 mmol / dL. Um dia antes da cirurgia e nos 10 dias

seguintes, os pacientes tomaram amoxicilina 500 mg, por via oral, de 8/8 horas. Nos 25 pacientes foram colocados um total de 113 implantes, tendo estes ficado submersos durante um período de cicatrização de 4 a 6 meses, antes da realização da segunda fase cirúrgica. Durante a fase II (descoberta), observou-se uma taxa de sucesso de 95,57%. Após a restauração protética, nenhum implante falhou no *follow-up* aos 3 e 6 meses.

**Tawil et al., 2008**, realizou um estudo com pacientes portadores de DM tipo 2, com valores de HbA1c antes da cirurgia de 7,2% em média, num total foram os pacientes receberam 255 implantes. Foram realizados a todos os pacientes exames dentários e periodontais (índice de placa, sangramento após sondagem e profundidade de sondagem), realizaram-se também exames laboratoriais para avaliação dos valores de HbA1c, glicemia em jejum e lípidos. Os 45 pacientes diabéticos, foram seguidos deste o primeiro ano até perfazerem 12 anos após a colocação, receberam 255 implantes: 143 na sequência de um protocolo clássico e 112 casos com necessidade de elevação do seio maxilar, carga imediata ou regeneração óssea guiada.

O grupo controlo de 45 pacientes não diabéticos, que receberam 244 implantes: 142 que cumpriu um protocolo clássico e 102 casos onde se realizou cirurgia avançada. Os que realizaram cirurgia convencional ou avançada no grupo controlo, não obtiveram diferenças estatísticas entre os pacientes do grupo HbA1c <7% e o grupo HbA1c 7% a 9%. A taxa de sucesso para o grupo de diabético foi de 97,2% e para o grupo controlo foi 98,8%, os resultados também não foram significativamente diferentes, em relação à idade, sexo, duração da DM, tabagismo ou tipo de medicação hipoglicémica.

**Oates et al., 2009**, realizaram um estudo piloto prospectivo com o objectivo de analisar qual seria o efeito do controlo glicémico na estabilização do implante para pacientes com DM tipo 2 ao longo de 4 meses após a colocação dos implantes. O estudo envolveu pacientes desdentados parciais, entre os quais, pacientes saudáveis e com DM tipo 2, os portadores de diabetes receberam acompanhamento médico, para controlo da diabetes. Deste estudo foram excluídos os indivíduos com patologia oral, doenças sistémicas que pudessem afectar os protocolos de tratamento cirúrgico, história de enxerto ósseo no local do implante e fumador. Foram prescritos antibióticos no pós-operatório durante 3 dias, e nas pessoas com DM tipo 2, estes foram prescritos durante 7 a 10 dias.

Dos 50 implantes colocados em 35 pacientes, onde a estabilidade foi registada no início do estudo, 2, 4, 6, 8, 12 16 semanas após a colocação dos implantes. Um implante falhou num paciente saudável e um implante de um portador de DM tipo 2 foi excluído devido ao movimento de rotação do implante durante os 4 meses a seguir à colocação do implante. Foram ainda, excluídos mais seis implantes de dois pacientes devido aos procedimentos de colocação, terem sido incompatíveis com o protocolo.

A estabilidade dos implantes foi significativamente menor para os grupos com HbA1c a 8,1-10,0% e de HbA1c  $\geq$  10,1% em comparação com os não-diabéticos (HbA1c  $\leq$  6,0%) e os diabéticos bem-controlados (HbA1c 6,1-8,0%). Dos pacientes com diabetes do grupo mal controlado (HbA1c  $\geq$  10,1%), apenas 57,1% dos implantes excederam os níveis de estabilidade aceitáveis após as 16 semanas, em comparação com os 80% ou mais para cada um dos outros grupos de HbA1c. Não houve diferença significativa entre os grupos de HbA1c nos níveis de estabilidade mínima medida entre 2 e 6 semanas após a colocação do implante ou em 16 semanas nível de estabilidade. Os resultados indicam respostas semelhantes para os dois grupos com HbA1c a 8,0% (grupo de baixo) e para os dois grupos com HbA1c a 8,1% (grupo alto), e mostram que as mudanças na estabilidade do implante para o grupo de alto HbA1c foram significativamente diferentes os do grupo de baixo HbA1c

**Turkyilmaz *et al.*, 2010** realizaram um estudo com o objectivo de apresentar resultados clínicos de 23 implantes após 1 ano da sua colocação em 10 pacientes com DM tipo 2. Os critérios de inclusão deste estudo foram: o diagnóstico de DM tipo 2; edentulismo parcial ou total; os valores de HbA1c até 10% antes da cirurgia e doença periodontal controlada, se o paciente a apresenta-se antes da colocação dos implantes. Estes pacientes foram sujeitos a dieta, hipoglicémicos orais, insulina, ou em combinação. Um HbA1c até 8,0% representa os pacientes com DM tipo 2 bem-controlados, enquanto que, um valor de HbA1c de 8,1% até 10,0% representam moderadamente controlados. Todos os pacientes receberam no pós-operatório, tratamento com antibióticos (500 mg amoxicilina e ácido clavulânico duas vezes ao dia durante 5 dias). Além disso, foi também prescrito um elixir com clorexidina a 0,2%, para bochecharem a partir do dia seguinte à cirurgia durante 2 semanas.

Os implantes permaneceram durante três meses na mandíbula e 6 meses na maxila para osteointegração. Os pacientes foram controlados na 1ª semana e depois nos meses 3, 6 e 12 após a colocação dos implantes. Como resultados após um ano, obteve-se que nenhum implante apresentou insucesso. Todos os implantes mantiveram-se estáveis e a média de perda óssea marginal foi de 0,2 milímetros durante o período de acompanhamento. Observou-se ainda, ausência de uma imagem radiolúcida entre o osso e o implante e de sangramento após sondagem.

Um dos factores mais importantes descrito na literatura é a determinação dos níveis de glicose. Sendo esta informação obtida com fiabilidade através da medição dos níveis de HbA1C, que idealmente deve ser igual ou inferior a 6% e não superior a 8%. (Oates *et al.*, 2009 ; Turkyilmaz *et al.*, 2010; Abdulwassie *et al.*, 2002)

No entanto, no estudo (Farzad *et al.*, 2002) os níveis de HbA1C não foram determinados, tendo sido o diagnóstico da DM baseado unicamente em medições de glicose em jejum.

Para Olson *et al.*, 2000; Farzad *et al.*, 2002; Tawil *et al.*, 2008; Turkyilmaz *et al.*, 2010, a DM não está directamente associada com o sucesso ou insucesso dos implantes, desde estes pacientes estejam metabolicamente controlados, considera-se que apresentem resultados equivalentes à população sem a doença. No entanto, pacientes portadores da DM mal controlada têm um risco mais elevado de complicações, devido à alteração que vai existir a nível da cicatrização.

Farzad *et al.*, 2002, relatou taxas de sobrevivência de implantes de 96,3% e de 94,1% dez anos após a colocação do implante. O estudo de Olson e seus colaboradores de 5 anos e seus colaboradores (2000) revelou uma taxa de sobrevivência perto de 88%, indicando que os pacientes com DM tipo 2 poderiam fazer reabilitação com sobredentaduras suportadas por dois implantes na região inferior anterior.

Olson et al., 2000, 38% dos pacientes eram fumadores actuais, 47% tinham sido fumadores e 15% nunca tinham fumado. Surpreendentemente, o tabagismo não demonstrou estar associado a um risco aumentado no fracasso dos implantes.

No estudo de Farzad *et al.*, 2002, ao implantes após carga imediata mostraram evidências positivas de osteointegração e a presença de osso lamelar denso na interface.

A duração da DM está associada a um aumento de complicações microvasculares, retinopatia e nefropatia e, em pacientes com DM tipo 2, um maior risco de problemas cardiovasculares. Assim, o aumento das complicações a nível microvascular pode estar associado à taxa de insucesso dos implantes, e o risco aumentado de doenças cardiovasculares podem ter contribuído para a elevada taxa de mortalidade observada neste estudo, 23 dos 89 pacientes morreram durante estes 5 anos. Essa taxa de mortalidade é observada em vários estudos de longo prazo, com grupos de pacientes diabéticos tipo 2 com a mesma faixa etária e duração da DM. (Olson *et al.*, 2000)

De acordo com Tukyalmaz *et al.*, 2010, os pacientes são recomendados a ter um bom controlo logo após a colocação dos implantes, assim como, nos meses seguintes à cirurgia.

Em alguns estudos (Farzad *et al.*, 2002; Oates *et al.*, 2009; Tukyalmaz *et al.*, 2010), foram administrados antibióticos de largo espectro no pré-operatório e durante o nos dias seguintes.

## **2 – ESTUDOS EM ANIMAIS**

**Otoni *et al.*, 2004**, apresentaram um estudo, no qual foram incluídos dez ratos com peso médio de 265g cada, tendo sido divididos em dois grupos. Um dos grupos foi utilizado como controlo e o outro grupo sete dias antes da intervenção cirúrgica, foi induzido a um estado diabético por injeção endovenosa de aloxana numa só dose de 30 mg / kg de peso corporal peso. Os níveis de glicose no sangue dos animais foram

avaliados semanalmente, variando entre 10 e 600 mg / dl. Só os animais em que os níveis de glicose foram iguais ou superiores a 300 mg / dl, durante todo o período experimental foram considerados diabéticos.

Sob anestesia, três implantes foram inseridos na zona antero-lateral da diáfise do fémur esquerdo de cada rato, mantendo uma distância de aproximadamente 5 mm entre cada um dos implante. No pós-operatório imediato, foi administrado benzilpenicilina benzatina (0,06 ml / kg, dose única) e paracetamol (10 mg / kg em gotas diluídas em água). A cicatrização foi de 8 semanas. Durante este período, um marcador fluorescente foi administrado semanalmente (10 mg / kg calceína diluído em uma solução a 2% NaHCO<sub>3</sub>). Após 56 dias da cirurgia, os animais foram submetidos à eutanásia através de overdose com cetamina cloridrato (300 mg / kg). Os tecidos moles foram dissecados e os fêmures foram isolados. Estes foram fixados em formalina, durante 30 dias. Cada amostra foi submetida a cortes que foram fixados em lâminas de vidro com uma espessura média de 200 µm, tendo sido examinados através de microscopia de luz fluorescente. Foi possível observar a presença de três marcadores que possibilitavam observar, deposição óssea. Em ordem decrescente de quantidade, os marcadores foram observados calceína, tetraciclina e alizarina.

No grupo de controlo, a análise dos cortes revelou uma intensa formação de novo osso, verificado de forma generalizada, também, o grupo diabético apresentou resultados que indicaram a formação de novo osso em todos os implantes. De um modo geral, a área de formação de novo osso foi significativamente menor, em comparação aos resultados do grupo de controlo. Através da análise, constatou-se que o período de maior actividade osteogénica foi no início da quarta semana e no final da quinta semana. Em contraste, um pequeno depósito de alizarina, levou os autores a concluir que ocorreu uma baixa actividade durante o período inicial de estudo (2 e 3 semanas).

**McCracken *et al.*, 2006**, avaliaram a reacção óssea aos implantes em 152 ratos, que foram divididos em três grupos: diabéticos não controlados, diabéticos controlados por insulina e grupo de controlo. Os ratos diabéticos tomaram estreptozotocina (65mg/ Kg) diluída em soro fosfato, para induzir a diabetes, este procedimento foi também efectuado ao grupo que estava a tomar insulina, neste ultimo grupo, foi também

colocada uma esfera de insulina subcutânea. O grupo de controlo recebeu apenas uma injeção de soro fisiológico. Três dias após a indução da diabetes foram colocados os implantes de titânio de 1.5 x 8 mm na tíbia proximal de ratos, no grupo de ratos diabéticos a tomar insulina, foram colocados implantes subcutâneos que iam libertando insulina lentamente. Os implantes foram retirados nos dias 2, 7, 14 e 24 e examinados histologicamente. Os ratos foram sacrificados com inalação de dióxido de carbono. Cinco animais do grupo diabético foram excluídos do estudo, por possuírem níveis de glicose baixos, presumiu-se que estes animais não tinham desenvolvido a diabetes. Os ratos do grupo da insulina mantiveram níveis de glicose semelhantes ao grupo de controlo, nos 2, 7 e 14 dias, no entanto, aos 24 dias, os níveis de glicose no grupo da insulina foram semelhantes ao grupo dos ratos com diabetes que não estavam a tomar insulina.

As amostras foram preparadas e analisadas usando um sistema morfométrico de quantificação computadorizada, os valores histomorfométricos foram determinados de um *software* de imagens. O volume ósseo médio atingiu o valor máximo no sétimo dia e diminuindo com o tempo até o 24º dia, sendo a percentagem do volume ósseo médio em dois, sete, 14, e 24 dias, de 8.2 ( $\pm 8$ ), 22.9 ( $\pm 8$ ), 18.8 ( $\pm 10$ ), e 14.9 ( $\pm 9$ ), respectivamente. A resposta óssea em ratos diabéticos foi significativamente maior, quando comparada com os grupos de controlo ( $P < 0.05$ ). Animais diabéticos tratados com insulina não foram estatisticamente diferentes do grupo de controlo. Os autores concluíram que a indução de diabetes com estreptozotocina está associada com uma elevada reacção óssea comparada com os controlos e que essa reacção foi mediada pelo tratamento com insulina.

Embora a DM tenha sido considerada uma contra-indicação na colocação de implantes, tem sido provado que os implantes podem ser previsivelmente colocados em certos pacientes diabéticos. Apesar dos métodos para uma correcta manutenção dos valores de glicemia, alguns pacientes não conseguem manter um controlo metabólico adequado. É por esta razão que a DM continua a ser uma contra-indicação na reabilitação com implantes nestes pacientes, sendo utilizada uma selecção mais cuidadosa de forma maximizar o sucesso do tratamento.

**Casap et al., 2008** colocaram implantes no espaço medular da tíbia de 140 animais (grupo com MD e outro controlo). Um, dois, quatro e oito semanas após a sua implantação, foram removidos para avaliação histomorfométrica, onde se visualizou os volumes de osso trabecular (TBV) e osteointegração. Após 2 semanas, os animais diabéticos apresentaram osso menos maduro, quando comparados com animais do grupo controlo. Esta distinção não se encontrou presente após as 4 semanas da implantação. Além disso, não houve diferença nos valores de osteointegração e TBV observada entre os grupos. Curiosamente, nenhuma relação foi encontrada entre a osteointegração, TBV, níveis de glicose e insulina.

**Morais et al., 2009** avaliaram o efeito da DM e o tratamento com insulina na densidade óssea em torno de implantes osteointegrados. Foram colocados 40 implantes em tíbias de 40 ratos adultos. Estes foram divididos em quatro grupos de 10 ratos cada: grupo controlo de 2 meses (A); grupo diabético (D); grupo tratado com insulina (I) e um grupo controlo de 4 meses. Durante dois meses, o grupo I recebeu doses subcutâneas de insulina, enquanto os grupos C e D recebeu apenas salina. Os animais dos grupos D, I e C foram sacrificados. O grupo A foi sacrificados após 2 meses, os restantes 3 grupos foram sacrificados após os 4 meses da colocação dos implantes.

Após o período de cicatrização de 2 meses, todos os implantes foram avaliados a nível da osteointegração pelo método de radiografia de subtracção. Após 4 meses, as radiografias de subtracção, mostraram uma redução da densidade óssea ao redor dos implantes em ratos diabéticos quando comparado com ratos tratados com insulina. Os níveis de glicose estavam dentro da escala de normalidade para os grupos A, C e I e acima do normal para o grupo D. Os grupos A e C não apresentaram diferenças significativas nos valores de tom de cinza. O grupo D apresentou o menor tom de cinza de valor ganho de densidade óssea, mas este valor não foi estatisticamente diferentes dos outros grupos A e C. Não houve diferenças significativas entre os quatro grupos, no entanto, o grupo de diabético foi o que apresentou maiores valores de perda óssea.

Morais et al., 2009; Casap et al., 2007; McCracken et al., 2006; Ottoni et al., 2004, apresentaram estudos experimentais em que os implantes foram inseridos em tíbias de ratos.

McCraken e seus colaboradores (2006) concluíram que após a indução experimental da DM houve uma diminuição na osteointegração dos implantes, estes resultados são verificados através do contacto entre o osso e o implante e a área óssea, densidade óssea observada pela subtracção digital, o torque necessário para a remoção do implante e a presença de valores elevados de componentes ósseos bioquímicos associados à perda óssea.

O estudo de Ottoni *et al.*, 2004, confirmou as diferenças qualitativas do osso recém-formado entre ratos diabéticos e os ratos do grupo controlo, descrevendo que na análise qualitativa, as formações de osso bem definido são observadas nas amostras do grupo controlo. Este estudo demonstrou também que houve pouca actividade osteogénica durante o período inicial de estudo (2 e 3 semanas) e que o pico de maior actividade osteogénica foi no início da 4<sup>a</sup> semana e no final da 5<sup>a</sup> semana.

Segundo os estudos (Morais *et al.*, 2009; Casap *et al.*, 2007; McCraken *et al.*, 2006 e Ottoni *et al.*, 2004), os ratos diabéticos apresentaram estatisticamente valores de osteointegração menores, relativamente aos do grupo controlo. Morais *et al.*, 2009 quando compara os resultados entre os ratos diabéticos e o grupo dos ratos a fazer terapêutica com insulina, obtém no grupo diabético resultados mais negativos, isto é, redução na densidade óssea no contorno nos implantes.

Porém (Ottoni *et al.*, 2004; McCraken *et al.*, 2006) verificaram que a DM influencia negativamente a osteointegração dos implantes, no entanto, não classificaram a DM como uma contra-indicação absoluta para a sua colocação, sendo necessário avaliar o grau de risco de cada paciente individualmente. Tratamentos para controlar a DM devem ser feitos previamente à colocação dos implantes, evitando assim o risco de insucesso do tratamento.

## **V - IMPLANTES EM PACIENTES DIABÉTICOS**

Os Implantes em pacientes portadores de DM têm vindo classificados como uma contra-indicação relativa para o tratamento com implante. Quando comparados com a população em geral, uma maior taxa de insucesso tem sido verificada em pacientes diabéticos com mau controlo metabólico. (Morris, *cit. in* Valero *et al.*, 2006).

O sucesso do tratamento de um paciente diabético com implantes deve incluir um plano de tratamento interdisciplinar. A causa da perda dentária varia nestes pacientes, mas inclui uma subpopulação com periodontite. A doença periodontal é uma complicação da DM e consequentemente um mau controlo da diabetes (Williams *et al.*, *cit. in* Fiorellini *et al.*, 2000). Em 1960, Williams revelou que sete dos nove pacientes tratados para a doença periodontal reduziram a necessidade de insulina após o tratamento periodontal. (Fiorellini *et al.*, 2000).

Segundo Misch em 1989, a complicação mais grave durante um tratamento para o paciente diabético é a hipoglicemia, esta ocorre derivado ao consumo exagerado de medicação hipoglicemiante ou uma alimentação inadequada. Os sinais que podem ocorrer durante uma crise hipoglicémica são: fraqueza, nervosismo, palpitações e sudorese. Os sintomas mais leves podem ser tratados apenas com o consumo de açúcar, se os sintomas não desaparecerem pode-se evoluir para convulsão, agitação ou convulsão seguida de coma e morte. (Cardoso *et al.*, 2006)

Durante a avaliação clínica deve-se avaliar o nível de risco de um paciente com DM individualmente (Tabela 4). Um paciente com início tardio de doenças, bom controlo da dieta, perda dentária não associada a periodontite e indicação para a colocação de um único implante, vai ter um menor risco para a falha do implante. Por outro lado, um paciente diabético insulino-dependente, perda de dentaria por doença periodontal, e uma indicação de reabilitação com vários implantes, vai aumentar o risco de insucesso do implante. (Fiorellini *et al.*, 2000)

<b>Possíveis fatores de risco para o paciente diabético com implantes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de diabetes</li> <li>• Idade de início da diabetes</li> <li>• Níveis elevados de glicose no sangue</li> <li>• Regulação do controlo glicémico</li> <li>• Aumento dos níveis de HgA1c</li> <li>• Perda dentaria devido a periodontite</li> <li>• Cicatrização deficiente das feridas</li> <li>• Edentulismo extenso</li> <li>• O tabagismo é um co-fator para a falha de um implante</li> </ul>

Tabela 4. Adaptada de Fiorellini *et al.*, 2000

O primeiro passo antes de começar algum tratamento é avaliar o risco que o paciente apresenta para a realização do tratamento.

	<b>Baixo Risco</b>	<b>Médio Risco</b>	<b>Alto Risco</b>
<b>Glicemia em jejum</b>	<200 mg/dl	Até 250 mg/dl	>250 mg/dl
<b>HbA1c</b>	Até 5.5	Até 7.5	>8
<b>Manifestações clínicas</b>	Não tem	Algumas	Várias
<b>Higiene oral</b>	Boa	Razoável	Má
<b>Momentos de hipoglicemia ou cetoacidose</b>	Não tem	Não tem	Frequentemente

Tabela 5. Adaptada de Bronetti *et al.*, 2004, p.187-188

Os pacientes considerados de baixo risco, podem ser tratados com o protocolo normal para todas as consultas não cirúrgicas. É necessário apenas a redução de ansiedade do paciente, avaliação da dieta antes e depois da cirurgia e controle de risco de infecção. (Sousa *et al.*, 2003; Cardoso *et al.*, 2006)

Para os de médio risco, é necessário um controlo da dieta, redução de ansiedade, técnicas assépticas e antibióticos, estes cuidados são muito importantes tanto para estes pacientes como para os de baixo risco. As técnicas não cirúrgicas podem seguir o protocolo normal, contudo a sedação por via oral pode ser considerada. Consoante o tipo de cirurgia a realizar, deve-se ajustar a dose de insulina e caso se trate de uma cirurgia avançada, a sua realização em meio hospitalar deve ser considerada. (Sousa *et al.*, 2003; Cardoso *et al.*, 2006)

Os pacientes de alto risco, todas as técnicas cirúrgicas e não cirúrgicas, exigem uma consulta médica. Se possível, o tratamento deve ser adiado até que o paciente se encontre estável e com os níveis glicémicos controlados. No pós-operatório a dieta deve ser cuidadosa e deve-se ter em atenção as dosagens de insulina. (Sousa *et al.*, 2003; Cardoso *et al.*, 2006)

No esquema 4 encontram-se algumas indicações, afim de, se poder diminuir o risco de falha nos implantes.

Controlo glicémico	<ul style="list-style-type: none"><li>•HbA1C &lt; 7%</li><li>•valor da glicemia antes da cirurgia: 90-130 mg/dL</li><li>•pico do valor da glicose pós-cirurgia até: 180 mg/dL</li></ul>
Terapia antibiotica	<ul style="list-style-type: none"><li>•Administração oral de amoxicilina 2 g uma hora antes do procedimento cirúrgico</li><li>•Administração oral de 500 mg de amoxicilina de 8 em 8 horas durante 7-10 dias</li></ul>
Terapia adicional	<ul style="list-style-type: none"><li>•Solução oral: bochechar uma vez por dia com clorexidina a 0,12% durante duas semanas após o procedimento cirurgico</li></ul>

Esquema 4. Recomendações para diminuir o risco de falha de implantes em pacientes com DM. Adaptado de Beikler *et al.*, 2003; Valero *et al.*, 2006; Franchi *et al.*, 2009; Courtney *et al.*, 2010.

Actualmente a literatura sugere que bons resultados podem ser atingidos no tratamento de colocação de implantes em pacientes cuidadosamente seleccionados. Os níveis elevados de glicose têm uma influência negativa sobre os processos de cicatrização e remodelação óssea. Para assegurar uma boa osteointegração dos implantes, atraso no processo de cicatrização do tecido gengival, é necessário manter um bom controlo glicémico antes e depois da cirurgia (Valero *et al.*, 2006; Courtney *et al.*, 2010).

Embora haja alguma controvérsia sobre o uso de antibióticos em pacientes saudáveis, estes são recomendados em pacientes diabéticos na fase pré-operatória dos implantes (Balshi *et al.*, 1999).

O antibiótico de eleição é a amoxicilina (2 g por via oral 1 hora antes), dado que os agentes patogénicos mais frequentes nas complicações pós-operatórias após a colocação de implantes são os estreptococos, os anaeróbios Gram-positivos e anaeróbios Gram-negativos. A clindamicina também pode ser usada (600 mg por via oral uma hora antes), azitromicina ou claritromicina (500 mg por via oral uma hora antes), e as cefalosporinas de primeira geração (cefalexina ou cefadroxil: 2 g por via oral uma hora antes) somente se o paciente não teve qualquer reacção alérgica à penicilina (Beikler *et al.*, 2001).

O uso de clorexidina 0,12% em conjunto com a profilaxia antibiótica apresentou bons resultados, reduzindo as taxas de insucesso de 13,5% para 4,4% em diabéticos tipo 2, durante um período de acompanhamento de 36 meses. Este mesmo estudo observou uma redução de 10,5% na taxa de falha quando os antibióticos foram administrados no pré-operatório (Morris *et al.*, 2000).

Estudos recentes revelam que a adiponectina tem um efeito de sensibilização para a insulina e que elevados níveis de adiponectina demonstraram um efeito protector contra a DM tipo 2. (Duncan *et al.*, 2004)

Adiponectina possui propriedades anti-inflamatórias, eliminando as funções das citocinas inflamatórias (Wolf, *cit. in* Bai *et al.*, 2011). Diversos estudos clínicos demonstram existir uma relação inversa entre os níveis plasmáticos de adiponectina e

vários marcadores inflamatórios, incluindo proteína C-reativa (Sugiura, *cit. in* Bai *et al.*, 2011).

As propriedades anti-inflamatórias da adiponectina, usada sistémica ou localmente, são fundamentais para que existam efeitos positivos na aceleração da osteointegração dos implantes, aumento da densidade óssea por inibir a formação de osteoclastos e formação de osteoblastos, em pacientes com DM tipo 2. (Bai *et al.*, 2011).

Os pacientes com um baixo controlo metabólico vão ter as suas defesas imunitárias alteradas. Os granulócitos (células de defesa do corpo humano) alteraram a sua funcionalidade, modificando o seu movimento em direcção ao local da infecção e uma deterioração da sua actividade microbicida, aumentando a predisposição a uma infecção da ferida. Além disso, a alta concentração de glicose no sangue e nos fluidos corporais, estimula o crescimento de patógenos micóticos como p. ex. a *Candida albicans*. A microangiopatia sendo considerada uma complicação da DM pode comprometer a vascularização do retalho, atrasando assim a cicatrização e aumentando a predisposição a infecções dos tecidos moles (Mealey *et al.*, *cit. in* Valero *et al.*, 2006).

O impacto da DM na cicatrização dos tecidos moles depende do grau de controlo da glicemia no sistema vascular (microangiopatia diabética), sendo as infecções muitas vezes provenientes da actividade reduzida e alterada dos granulócitos (Mealey *et al.*, *cit. in* Franchi *et al.*, 2009).

Na cavidade oral a DM está associada a xerostomia, aumento dos níveis de glicose salivar, aumento de volume das glândulas parótida, aumento da incidência de cárie e periodontite. O risco para o desenvolvimento da periodontite em pacientes portadores de DM tipo 2 é de 2,9-3,4 vezes maior que em pacientes não portadores da doença. Além disso, a doença microvascular pode prejudicar a circulação de sangue e também contribuir para uma alta susceptibilidade para a infecção de pacientes diabéticos. (Beikler *et al.*, 2003)

Algumas destas complicações podem estar directamente associadas ao aumento da perda de líquidos associada à micção excessiva nos diabéticos descontrolados, enquanto que outros, especialmente a xerostomia, pode ser influenciada ou estar directamente

dependendo do tipo de medicação que alguns destes pacientes estão a fazer. Na xerostomia, a conseqüente diminuição do fluxo salivar, pode levar à síndrome da boca ardente e cáries, bem como facilitar o desenvolvimento da candidíase. (Sallum *et al.*, 2008)

Durante anos a anos a maioria dos estudos realizados consideraram a existência de uma relação unidireccional entre a DM e doenças periodontais. Entretanto, estudos mais recentes sugerem que esta relação é bidireccional. As doenças periodontais são uma complicação da DM, o que sugeres que, que estes pacientes estão mais susceptíveis a desenvolver doenças periodontais. (Sallum *et al.*, 2008)

Vários estudos tem mencionado os seguintes mecanismos para explicar a maior suscetibilidade de indivíduos diabéticos à periodontite: 1) microangiopatia; 2) alterações no fluido crevicular gengival; 3) alterações no metabolismo do colágeno; 4) alterações imunológicas; 5) alterações na microbiota subgengival; 6) hereditariedade. Portanto, as alterações nos tecidos periodontais podem diminuir a resistência do diabético as infecções, como por exemplo a doença periodontal, embora a presença da placa bacteriana seja fundamental para o desencadeamento da doença periodontal, assim como ocorre em qualquer paciente. (Taylor *et al.*, 1998).

Um dos principais responsáveis pelo agravamento da doença periodontal em pacientes com DM é a formação de AGEs (produtos finais de glicosilação avançada) e a sua interacção com os Rages (receptores de AGEs). Os AGEs são proteínas e/ ou lípidos ligados irreversivelmente à glicose, que posteriormente no tecido periodontal se vão ligar aos Rages presentes na parede celular de algumas células, assim como, células endoteliais, macrófagos e fibroblastos. Estas células são responsáveis por participarem no processo imunológico e cicatricial destes tecidos. (Brunetti, 2004, p. 181-183)

Pacientes diabéticos apresentam níveis mais elevados de TNF- $\alpha$  (factor de necrose tumoral alfa), IL-1 $\beta$  (interleucina 1-beta) e protoglandina E-2, secretados pelos macrófagos no fluido do sulco gengival quando comparados a pacientes não portadores da DM com o mesmo nível da doença periodontal. Estes estudos demonstraram que em pacientes com DM os macrófagos e monócitos libertaram níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) e de metaloproteinases (MMPs). Esta ligação

altera ainda a capacidade do macrófagos realizarem a renovação tecidual normal. (Brunetti, 2004, p. 181-183)

A formação dos AGEs está relacionada ao tempo em que o organismo ficou exposto à hiperglicemia. Portanto, quanto maior a duração do diabetes e pior o controle glicêmico, maior será a quantidade desses produtos circulando e acumulados nos tecidos periodontais (Southerland, 2006). O controle da glicemia provavelmente é uma das poucas, se não a única, maneira de reduzir a formação dos AGEs (Rivas, *cit. in Alves et al.*, 2007).

Estas alterações celulares, em combinação, levam à destruição de tecido conjuntivo não mineralizado e de osso e ainda atrasa e altera a remodelação tecidual. (Alves *et al.*, 2006)

Outras alterações bioquímicas estão presentes na saliva do paciente diabético, contribuindo para uma diminuição da actividade da peroxidase, síntese de proteínas e aumento da IgA e IgG, devido ao aumento de permeabilidade de membrana basal. Além disso, o aumento da concentração de cálcio e glicose na saliva contribui para o desenvolvimento da flora patogénica na cavidade oral: *Capnocytophaga subgingival*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e vibriões anaeróbios é maior em diabéticos jovens, e alguns genes patogénicos periodontais, tais como *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *P. melaninogenica*, *C. ricto* e *P. intermediária*, encontram-se maioritariamente em pacientes com DM tipo 1, podendo ser também encontradas em pacientes adultos com periodontite e diabéticos não insulino-dependentes. (Mealey *et al.*, *cit. in Franchi et al.*, 2009)

A hipossalivação pode ocorrer em consequência da doença microvascular, hiperglicemia, uso de agentes hipoglicémicos e pH ácido (Aren *et al.*, 2003). Este distúrbio é frequente em pacientes diabéticos, podendo causar úlceras, queilites e língua fissurada. A xerostomia ou sensação de boca seca diferencia-se da hipossalivação por não apresentar redução do fluxo salivar. (Alves *et al.*, 2006)

O aumento da quantidade de glicose na saliva e fluido gengival crevicular estimula o crescimento bacteriano, reduz a capacidade dos fibroblastos em promover a cicatrização e aumenta a produção de ácido láctico, reduzindo o pH e diminuindo a actividade

tampão da saliva, os quais são factores de risco para a cárie e doença periodontal. (Sousa *et al.*, 2003)

Alguns estudos demonstraram que o controlo da infecção periodontal leva a uma melhoria do controlo metabólico do paciente diabético, o que viria a confirmar uma hipótese de relação entre estas duas doenças. Sendo que os resultados são ainda inconclusivos, mas alguns autores alcançaram melhorias a nível metabólico após o tratamento da doença periodontal, tanto convencional como através do uso de anti-bióticos sistémicos e locais. (Brunetti, 2004, p.185)

Considerações a ter com o paciente portador de DM tipo 1:

- Verificar se a doença está controlada;
- A consulta deve ser matinal e não muito longa;
- Deve-se controlar a ansiedade do paciente;
- Monitorizar o pulso, respiração e pressão, antes, durante e após a cirurgia;
- Manter o contacto verbal com o paciente;
- Regular as doses de insulina para a alimentação feita antes da cirurgia e após esta;
- Se possível tomar o pequeno-almoço habitual e tomar a dose habitual de insulina regular (dura 6h pico entre as 2 e 3h após a toma), mas somente metade se for NPH (dura 24h com um pico 8-12h);
- Retomar as doses habituais assim que possa alimentar-se de forma habitual e fazes a sua vida normal;
- Consultar o médico assistente de houver alterações;
- Estar atento a sinais de hiperglicemia;
- Profilaxia antibiótica.

(Kitamura *et al.*, 2004)

Considerações a ter com o paciente portador de DM tipo 2:

- Verificar se a doença está controlada;
- A consulta deve ser matinal e não muito longa;

- Deve-se controlar a ansiedade do paciente;
- Monitorizar o pulso, respiração e pressão, antes, durante e após a cirurgia;
- Manter o contacto verbal com o paciente;

(Kitamura *et al.*, 2004)

No caso dos pacientes diabéticos insulino-dependentes o planeamento de intervenções deve ser cuidadoso, de modo a não interferir com o horário habitual das refeições do paciente. Este cuidado deve ser ponderado porque a insulina, em muitos casos é administrada em conjunto com as três refeições principais, sendo o momento mais recomendável para a realização da cirurgia pela manhã, uma ou duas horas depois um leve pequeno-almoço e depois de administrada a dose normal de insulina. Recomenda-se o uso de anestésicos locais sem vasoconstritor. (Lione *et al.*, *cit. in* Franchi *et al.*, 2009).

Uma dieta líquida rica em açúcares, dos pacientes segue imediatamente no pós-operatório (sumos de frutas, gelados, bebidas gasificadas) pode contribuir para elevar ainda mais os níveis de açúcar no sangue, aumentando o risco na falha do implante por falta de osteointegração. (Franchi *et al.*, 2009)

Os pacientes que desconhecem possuir a doença, encontram-se sujeitos a variações não controladas, correndo um maior risco de fracasso do implante. (Franchi *et al.*, 2009)

## **CONCLUSÃO**

A aplicabilidade clínica e a previsibilidade dos implantes osteointegráveis em pacientes saudáveis tem sido estudada, obtendo-se bons resultados na osteointegração durante o período de cicatrização.

Existem evidências de que a hiperglicemia tem influência negativa na formação óssea, reduzindo a remodelação e osteointegração dos implantes. Os tecidos moles são também afectados por complicações microvasculares consequentes da hiperglicemia. A vascularização dos tecidos é comprometida, estando as feridas mais predispostas a infecções.

No entanto, a DM não se considera uma contra-indicação absoluta para a colocação de implantes, desde que durante o período de osteointegração os níveis glicémicos do paciente estejam controlados ( $HbA1C < 7$ ).

Uma adequada administração de antibióticos antes e após a cirurgia está associada a um aumento das taxas de sucesso da osteointegração, assim como, a prescrição de bochechos de clorexidina a 0,12% durante duas semanas após o procedimento cirúrgico. Embora a maioria dos efeitos associados ao insucesso da osteointegração não tenham sido encontrados, a maioria das cirurgias realizadas com estes cuidados têm apresentado resultados satisfatórios.

É de extrema importância que exista uma interacção entre o médico dentista, profissionais de saúde e o paciente, para que seja realizado um bom controlo da DM, podendo assim realizar-se a cirurgia com maior segurança e prognóstico, uma vez, que a DM tem características próprias para cada paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdulwassie, H & Dhanrajani, P. J. (2002) Diadetes Mellitus and Dental Implants: A Clinical Study, *Implant Dent*, 11(1), pp. 83-86.
- Alcoforado, G & Redinha, L. (2008). *Reabilitação com implantes endo-ósseos*. Lisboa, Editora Lidel.
- Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal.(2011). O que é a Diabetes. Disponível em <<http://www.apdp.pt/diabetes.asp>>. [Consultado em 07/04/2011].
- Alves, C., Branda, M., Andio, J., Menezes, R & Carvalho, F. (2006). Atendimento odontológico do paciente com diabetes mellito: recomendações para a prática clínica. *Rev Cienc Med Biol*, 5(2), pp.97-110.
- Bai, Y., Yin, G & Luo, E. (2011). Adiponectin may improve osseointegration of dental implants in T2DM patients, *Medical Hypotheses*, (4).
- Balshi, T. J & Wolfinger, G. J. (1999). Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study, *Implant Dent*, 8, 355-359.
- Beikler, T & Flemming, T. F. (2001). Antimicrobials in implant dentistry. In: Antibiotic and antimicrobial use in dental practice. Newman M, van Winkelhoff A, editors. *Chicago: Quintessence*, pp. 195-211.
- Beikler, T & Flemmig, T. F. (2003). Implants in the Medically Compromised Patient, *Crit Rev Oral Biol Med*, 14(4), pp. 305-316.
- Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L & Jameson, J. L. (2002). *Harrison: MEDICINA INTERNA*. Rio de Janeiro, McGraw-Hill Interamericana do Brasil Lda.
- Brown, D. (1997). All you wanted to know about titanium, but were afraid to ask. *Br dent J*, 182: 393-394
- Brunetti, M. C. (2004). *Periodontia Médica: Uma abordagem Integrada*. São Paulo, Editora Senac.
- Cardoso, A. L., Zafallon, G., Anselmo, S. M & Antonio, R. (2006). Dental implants in Diabetic Patients, *Innovations Implant Journal*, 1(2), pp. 47-52.
- Carranza, F. A & Newman, M. G. (1997). *Periodontia clínica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Casap, N., Nimri, S., Ziv, E., Sela, J & Samuni, Y. (2008). Type 2 diabetes has minimal effect on osseointegration of titanium implants in *Psammomys obesus*,
  - Clin. Oral Impl. Res, 19, pp. 458-464.

- Courtney, M. W., Snider, T. N & Cottrell, D. A. (2010). Dental Implant Placement in Yype II Diabetics: A Review of Literature, *Journal of the Massachusetts Dental Society*, 59(1), pp. 12-14.
- Chen, S. T., Wilson, T. G & Hammerle, C. H. F.(2004). Immediate or early placement of implants following tooth extraction: Review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 19, pp.12-25.
- Di Alberti, L., Camerino, M., Perfetti, G., Dolci, M & Trisi, P. (2010). Carga imediata e diabetes. Estudo clínico de 24 meses, *Saúde Oral*, pp. 38-40.
- Direcção-Geral da Saúde. (2002). Circular Normativa: Actualização dos Critérios de Classificação e Diagnóstico da Diabétes Mellitus. Disponível em <<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i013203.pdf>>. [Consultado em 07/04/2011].
- Direcção-Geral da Saúde. (2009) Relatório Anual do observatório Nacional da Diabetes. Disponível em <[http://www.arsalgarve.min saude.pt/site/index.php?option=com\\_content&view=article&id=799:relatorio-anual-do-observatorio-nacional-da-diabetes-ldiabetes-2009-factos-e-numerosr-alerta-para-a-importancia-da-prevencao-e-diagnostico-precoce-da doenca&catid=39:NoticiasNacionais&Itemid=63](http://www.arsalgarve.min saude.pt/site/index.php?option=com_content&view=article&id=799:relatorio-anual-do-observatorio-nacional-da-diabetes-ldiabetes-2009-factos-e-numerosr-alerta-para-a-importancia-da-prevencao-e-diagnostico-precoce-da doenca&catid=39:NoticiasNacionais&Itemid=63)>. [Consultado em 07/04/2011].
- Duncan, B., Schmidt, M. L., Pankow, J. S. (2004). Adiponectin and the development of type 2 diabetes. Thetherosclerosis Risk in Communities Study, *Diabetes*, 53, pp. 2473-2478.
- Farzad, P., Andersson, L & Nyberg, J. (2002). Dental Implant Treatment in Diabetic Patients, *Implant Dentistry*, 11(3), pp. 262-267.
- Fiorellini, J. P & Nevins, M. L. (2000). Dental implant considerations in the diabetic patient, *Periodontology*, 23, pp. 73-77.
- Franchi, I., Bortolini, S., Gardinali, M., Malaguti, G & Consolo, U. (2009). Diabete e osteointegrazione implantare, *Italian Oral Surgery*, 9(1), pp. 17-25.
- Gomero, A., McDade, T & Lindau, S. T. (2008). Dried Blood Spot Measurement of Glycosylated Hemoglobin (HbA1c). Disponível em <<http://biomarkers.uchicago.edu/pdfs/TR-HbA1c.pdf>>. [Consultado em 06/04/2011].

- Hansel, D. E & Dintzis, R. Z. (2007). *FUNDAMENTOS DE RUBIN: Patologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Hasegawa, H., Ozawa, S., Hashimoto, K., Takeichi, T & Ogawa, T. (2008). Type 2 Diabetes Impairs Implant Osseointegration Capacity in Rats, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23(2), pp. 237-246.
- Javed, F & Romanos, G. E. (2009). Impacto f Diabetes Mellitus and Glycemic Controlo on the Osseointegration of Dental Implants: A Systematic Literature Review, *J Periodontol*, 80(11), pp. 1719-1730
- Joos, U., Wiesmann, H. P., Szuwart, T & Meyer, U. (2006). Mineralization at the interface of implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 35, pp. 783-790.
- Kidambi, S & Patel, S. B. (2008). Diabetes mellitus: considerations for dentistry, *J Am Dent Assoc*, 139(5), pp. 8-18.
- Kilpatrick, E. S. (2000). Glycated haemoglobin in the year 2000, *J Clin Pathol*, 53(5), pp. 335-339.
- Kitamura, R. K. W., Kitamura, K. T., Nano, A. C. M & Raitz, R. (2004). Manejo de pacientes diabéticos no consultório odontológico, Disponível em: <<http://www.odontologia.com.br/artigos>>. Acesso em: 10 Maio de 2011.
- Kotsolivis, S., Karoussis, I.K & Fourmoussis, I. (2006). A comprehensive and critical review of dental placement in diabetic animals and patients, *Clinical Oral Implants Research*, 17(5), pp. 587-599.
- Lindhe, J; Karring, T & Lang, N. P. (1999). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Martínez, A. B. (2001). *Perodoncia Clínica e Implantología Oral*. Madrid, Ediciones avances Medico-Dentales, S. L.
- Margonar, R., Sakakura, C. E., Pepato, M. T., Alba, R. C & Marcantonio, E. (2003). The Influence of Diabetes Mellitus and Insulin Therapy on Biomechanical Retention Around Dental Implants: A Study in Rabbits, *Implant Dentistry*, 12(4), pp. 333-339.
- McCracken, M. S., Aponte-Wesson, R., Chavali, R & Lemons, J. E. (2006). Bone associated with implants in diabetic and insulin-treated rats, *Clinical Oral Implants Research*, 17(5), pp. 495-500.
- Messima, M & Setchell, K. (2002). Soja e diabetes, *Londrina: Embrapa Soja*, pp.13-15.

- Michaeli, E., Weinberg, I & Nahlieli, O. (2009). Dental implants in the diabetic patient: Systemic and rehabilitative considerations, *Quintessence International*, 40(8), pp. 639-645.
- Morais, J., Trindade-Suedam, I. K., Pepato, M. T., Marcantonio, E., Wenzel, A & Scaf, G. (2009). Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: a digital subtraction radiography study in rats, *Clin. Oral Impl. Res*, 20, pp.796–801.
- Morris, H. F., Ochi, S & Winhler, S. (2000). Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months, *Ann Periodontol*, 5, pp.157-165.
- Oates, T.W., Dowell, S., Robinson, M & McMahan, C. A. (2009). Glycemic Control and Implant Stabilization in Type 2 Diabetes Mellitus, *J Dent Res*, 88(4), pp. 367-371.
- Olson, J. W., Shernoff, A. F., Tarlow, J. L., Colwell, J. A., Scheetz, J. P & Bingham, S. F. (2000). Dental Endosseous Implant Assessments in a Type 2 Diabetic Population: A Prospective Study, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 15(6), pp. 811-818.
- Ottoni, C. E. C & Chopard, R. P. (2004). Histomorphometric Evaluation of New Bone Formation in Diabetic Rats Submitted to Insertion of Temporary Implants, *Braz Dent J*, 15(2), pp. 87-92.
- Parenti Filho, A. (2007). A revolução do implante - o sucesso depende do bom senso e da capacidade profissional em usar as informações. (2007). Disponível em: <<http://www.oralcenteresteticaimplante.com.br/a29.htm>>. Acesso em: 10/04/2011.
- Péres, D. S., Franco, L. J & Santos, M. A.(2006). Comportamento alimentar em mulheres portadoras de diabetes tipo 2, *Revista de Saúde Pública*, 40(2), 2010-317.
- Qian, H., Jin, Z., Li, S., Huo, N., Han, C & Sang, H. (2009). Activation of CB2 cannabinoid receptors: A novel therapeutic strategy to accelerate osseointegration of dental implants. *Medical Hypotheses*, 72, pp. 311-313.
- Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. (2009). Disponível em: <<http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/4747F2BE-D534-4983-9A94-C5B7066C9731/0/i012326.pdf>>. Acesso em: 10/04/2011.

- Retzepe, M & Donos, N. (2010). The effect of diabetes mellitus on osseous healing, *Clin Oral Implants Res*, 21(7), pp. 673-681.
- Sakakura, C. E., Margonar, R & Júnior, E. M. (2005). A influência do Diabetes Mellitus na Implantodontia. Uma Revisão de Literatura, *Revista Internacional de Periodontia Clinica*, 2(4), pp. 29-36.
- Sallum, A. W., Serra, W. L & Silva. (2008). Etiopathogenia of Peri-implant disease, *R. Periodontia*, 18(4), pp. 22-29.
- Schenk, R. K & Buser, D. (2000). Osseointegration: a reality, *Periodontology*, 17, pp. 22-35
- Silva-Sousa, Y. T., Peres, L. C & Foss, M. C. (2003). Enamel hypoplasia in a litter of rats with alloxan-induced diabetes mellitus, *Braz Dent J*, 14(2), pp. 87-93.
- Sousa, R. R., Castro, R. D., Monteiro, C. H., Silva, S. C & Nunes, A. B. (2003). O paciente odontológico portador de Diabetes Melitus: uma revisão da literatura, *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, 3(2), pp. 71-77.
- Southerland, J. H., Taylor, G. W., Moss, K., Beck, J. D & Offenbacher, S. (2006). Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes and coronary artery disease, *Periodontol 2000*, 40, pp.130-143.
- Taylor, G. W., Burt, M. P. B., Shlossman, M., Knowler, W. C & Pettitt, D. J. (1998). Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years, *J Periodontol*, 69, pp. 76-77.
- Tawil, G., Younan, R., Azar, P & Sleilati, G. (2008). Coventional and Advanced Implant Treatment in the Type II Diabetic Patient: Surgical Protocol and Long-Term Clinical Results, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23(4), pp.744-752.
- Thomas, B & Thomas, F. F. (2003). Implants in the Medically Compromised Patient, *Crit Rev Oral Biol Med*, 14(4), pp. 305-316.
- Turkyilmaz, I. (2010). One-Year Clinical Outcome of Dental implants Placed in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Case Series, *Implant Dentistry*, 19, pp. 323-329.
- Valero, A. M., García, J. C. F., Ballester, A. H & Rueda, C. L. (2006). Effects of diabetes on the osseointegration of dental implants, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 12, pp. 38-43.

- Vieira, T. R., Oliveira, A. M. S. D., Recchioni, A. C. B & Elton Gonçalves Zenóbio, E. G.(2008). Relação entre periodontite e diabetes mellitus em crianças e adolescentes, *Arq bras odontol*, 4(2), pp.92 - 95