



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NA REABILITAÇÃO  
COM IMPLANTES DENTÁRIOS**

Trabalho submetido por  
**Sofia Van Uffel Ferreira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2018**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NA REABILITAÇÃO  
COM IMPLANTES DENTÁRIOS**

Trabalho submetido por  
**Sofia Van Uffel Ferreira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Nuno Laranjeira**

**setembro de 2018**



## **Agradecimentos**

O meu maior agradecimento vai para o meu orientador Prof. Doutor Nuno Laranjeira, que desde o início mostrou sempre disponibilidade e preocupação, que foram essenciais para a realização deste trabalho.

Agradeço também ao Instituto Universitário Egas Moniz que me recebeu de braços abertos, tendo sido a base para a minha formação académica.

À minha mãe que foi e continua a ser a minha maior mentora. Tudo o que conquistei até hoje devo-lhe a ela. Sem dúvida que é o maior apoio e um obrigado nunca será suficiente.

Ao meu pai e eterno melhor amigo que, onde quer que esteja, me dá forças para continuar e atingir todos os meus objetivos.

À minha avó Lia, que me desafia a ser melhor todos os dias.

Ao meu irmão Pedro que me acompanhou desde sempre e que à sua maneira me ajudou para que tudo corresse bem.

Ao meu namorado Miguel, pelo apoio incondicional ao longo destes anos. Sem ele tudo seria mais difícil.

Ao Pedro, Emília e Borges pelos conselhos e suporte que foram fundamentais para o meu percurso.

Por fim, um agradecimento especial aos meus amigos que me acompanharam ao longo destes 5 anos e que me proporcionaram momentos inesquecíveis.



## RESUMO

A diabetes mellitus é uma doença crónica que cada vez afeta mais pessoas em todo o mundo e que se caracteriza por uma excessiva concentração de glucose no sangue. Esta poderá ocorrer por uma produção inadequada de insulina por parte do pâncreas (diabetes mellitus tipo 1) ou pela resistência do organismo à ação da insulina produzida (diabetes mellitus tipo 2).

Esta doença tem implicações a nível do sistema vascular e está associada a diversas complicações como doença cardíaca isquémica, nefropatias, doenças cerebrovasculares, doença arterial periférica, alterações nos processos inflamatórios e no sistema imunitário, entre muitas outras.

Diabéticos podem também apresentar inúmeras complicações orais como um compromisso a nível do periodonto ou alterações no metabolismo de reparação óssea.

Existem diversos estudos com conclusões divergentes no que diz respeito à influência da diabetes na reabilitação oral com implantes. Esta revisão pretende assim centrar-se na avaliação da taxa de sobrevivência dos implantes em doentes diabéticos.

Os estudos analisados ao longo deste trabalho concluem que diabéticos metabolicamente controlados podem usufruir de uma reabilitação oral com implantes, continuando esta a ser uma solução viável. A hemoglobina glicosilada é um parâmetro fundamental e que permite compreender se estamos perante um paciente controlado e dentro dos valores desejáveis para este tipo de reabilitação. Ainda assim, existem fatores a ter em atenção nestes pacientes como atrasos nos processos de cicatrização e maior risco de infeção pós-operatória que podem, quando não devidamente conhecidos e controlados, influenciar e interferir com o tratamento.

Desta forma, é fundamental o conhecimento de toda a história clínica dos doentes bem como a realização de exames laboratoriais para garantir que estão reunidas as condições necessárias à realização deste procedimento.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus | implantes dentários | influência



## **ABSTRACT**

Diabetes mellitus is a chronic disease that is increasingly affecting more people around the world and is characterized by an excessive concentration of glucose in the blood. This may be due to inadequate insulin production by the pancreas (type 1 diabetes mellitus) or by the body's resistance to the action of insulin produced (type 2 diabetes mellitus).

This disease has implications in the vascular system and is associated with several complications such as ischemic heart disease, nephropathies, cerebrovascular diseases, peripheral arterial disease, changes in inflammatory processes and in the immune system, among many others.

Diabetic patients may also present numerous oral complications such as periodontal issues or changes in the bone repair metabolism.

There are several studies with divergent conclusions regarding the influence of diabetes on oral rehabilitation with implants. This review therefore aims to focus on assessing the survival rate of implants in diabetic patients so as the impact of the disease on this rate.

The studies analyzed throughout this study conclude that metabolically controlled diabetic patients can benefit from oral rehabilitation with dental implants and this is still a viable solution. Glycosylated hemoglobin is a fundamental parameter that allows us to understand if we are facing a controlled patient and within the desirable values for this type of rehabilitation. Nevertheless, there are factors to consider in these patients as delays in the healing processes and higher risk of postoperative infection that can, when not properly known and controlled, influence and interfere with the treatment.

In this way, it is essential to know the entire clinical history of the patients as well as to perform laboratory tests to ensure that the necessary conditions for performing this procedure are fulfilled.

**Key words:** diabetes mellitus | dental implants | influence.



## ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO .....	13
II.	DESENVOLVIMENTO .....	17
1.	Diabetes Mellitus .....	17
1.1.	Conceito de doença.....	17
1.2.	Etiopatogenia e Epidemiologia .....	17
1.3.	Classificação .....	19
1.4.	Complicações sistêmicas .....	21
1.5.	Complicações orais.....	23
2.	Reabilitação com implantes dentários .....	27
2.1.	Tecido ósseo .....	30
2.1.1.	Definição.....	30
2.1.2.	Tipos de osso .....	30
2.1.3.	Classificação do tecido ósseo maxilar e mandibular de acordo com a densidade.....	31
2.1.4.	Remodelação óssea .....	32
2.1.5.	Metabolismo ósseo .....	34
2.2.	Osteointegração .....	35
2.2.1.	Fases de osteointegração.....	36
3.	Influência da diabetes mellitus na reabilitação oral com implantes .....	39
III.	CONCLUSÃO .....	57
IV.	BIBLIOGRAFIA .....	59



## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Mandíbula datada de 600 d.c. encontrada nas Honduras com conchas do mar esculpidas em estacas e fixas ao osso nos três incisivos inferiores ausentes .....	27
<b>Figura 2.</b> O corpo do implante dentário.....	29
<b>Figura 3.</b> Relação entre implante dentário endo-ósseo e osso mandibular.....	29
<b>Figura 4.</b> Tecido ósseo cortical localizado externamente ao tecido ósseo esponjoso ...	31
<b>Figura 5.</b> Tecido ósseo esponjoso constituído por trabéculas ósseas separadas por zonas de medula óssea.....	31
<b>Figura 6.</b> Classificação de Lekholm & Zarb (1985).....	32
<b>Figura 7.</b> Misch (1988).....	32
<b>Figura 8.</b> Influência da hiperglicemia no processo de osteointegração.....	40
<b>Figura 9.</b> Taxa de estabilidade de implantes de acordo com os valores de HbA1c, por um período de 16 meses. ....	43
<b>Figura 10.</b> Gráfico representativo das curvas de sucesso aos 36 meses de pacientes com DM tipo 2 e pacientes não diabéticos.....	45
<b>Figura 11.</b> Esquema ilustrativo dos participantes do estudo. ....	47
<b>Figura 12.</b> Gráfico ilustrativo da taxa de sobrevivência dos implantes dentários em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2.....	53
<b>Figura 13.</b> Diagrama ilustrativo da amostra de participantes no estudo .....	55



## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Comparação do coeficiente de estabilidade dos implantes entre os dois grupos em estudo, na altura da colocação e dos implantes e 4 meses depois.....	46
<b>Tabela 2.</b> Número de participantes, género e idade de cada grupo de estudo.....	48
<b>Tabela 3.</b> Taxa de sobrevivência de implantes após 1 e 2 anos.....	50
<b>Tabela 4.</b> Resumo dos dados relacionados com os pacientes e com os implantes utilizados no estudo.....	51
<b>Tabela 5.</b> Características demográficas do estudo.....	55
<b>Tabela 6.</b> Tabela dos resultados da perda óssea peri-implantar em implantes submergidos e não-submergidos ao longo dos 7 anos de estudo.....	56



## **Lista de Siglas**

**BCL** - Bone Linig Cells

**CBCT** - Cone Beam Computer Tomography

**DM** - Diabetes Mellitus

**DMG** - Diabetes Mellitus Gestacional

**DMO** - Densidade Mineral Óssea

**DP** - Doença Periodontal

**EUA** - Estados Unidos da América

**FDA** - Food and Drug Administration

**HbA1c** - Hemoglobina glicosilada

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

**ISQ** – Implant Stability Quotient

**PIBL** - Peri-implant Bone Loss

**PTH** - Hormona Paratiroideia

**RANK** - Recetor ativador do fator nuclear kappa B

**RANKL** - Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

**RFA** - Ressonance Frequency Analysis

**ROG** – Regeneração Óssea Guiada

**Ti** – Titânio

## I. INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos as doenças crônicas têm vindo a superar as doenças agudas, sendo uma das maiores causas de mortalidade prematura em todo o mundo. A Diabetes Mellitus (DM) caracteriza-se por uma doença crônica metabólica degenerativa que alcançou proporções epidêmicas nos últimos 30 anos, com uma prevalência mundial de aproximadamente 400 milhões de pessoas (Nathan, 2015).

A DM pode ser classificada em primária e secundária. A primária pode-se dividir em tipo 1 e tipo 2 e a secundária pode-se manifestar sob a forma de diabetes gestacional, iatrogénica, ou devido a diversas outras condições relacionadas com distúrbios genéticos, endocrinopatias, entre outras. Com o passar dos anos, estudos têm vindo a demonstrar que a etiologia desta doença resulta de uma combinação de genética e fatores ambientais, incluindo infeções virais, uma dieta inadequada e um estilo de vida sedentário. Complicações microvasculares são frequentes em pacientes que padecem desta doença, provocando atrasos nos processos de cicatrização, o que conduz a uma menor concentração de células na região cirúrgica e consequente diminuição da libertação de fatores de crescimento e citoquinas, bem como uma redução da síntese de colagénio. Pacientes diabéticos podem ainda apresentar um sistema imunitário mais debilitado e débil o que aumenta o risco de infeção pós-operatória (Moraschini, Barboza and Peixoto, 2016).

Existem evidências que demonstram que a doença periodontal e a DM estão ligadas num ciclo recíproco. A DM é um fator de risco para a periodontite, que parece desenvolver-se pelo menos duas vezes mais em pacientes diabéticos em comparação com pacientes saudáveis. Por outro lado, a doença periodontal pode afetar o controlo da glicémia em pacientes diabéticos. Estas condições podem levar a uma perda dentária gradual, sendo esta já considerada “a sexta complicação” da DM (Marchand *et al.*, 2012).

A implantologia dentária já conta com uma longa história, e desde que os implantes modernos surgiram há mais de 40 anos, têm-se vindo a assistir a um contínuo desenvolvimento do desenho e superfície dos implantes com maior eficácia, acessibilidade e conveniência, levando a mudanças na prática de implantologia na medicina dentária (Gaviria *et al.*, 2014).

A sobrevivência do implante depende, numa fase inicial, de um adequado processo de osteointegração após a sua colocação. Qualquer alteração neste mecanismo biológico poderá comprometer o sucesso e a estabilidade do implante. Posteriormente, quando o implante é colocado em função, a remodelação óssea torna-se um aspeto fundamental para a sobrevivência do mesmo, no sentido de conseguir dar resposta às exigências funcionais que o implante requer, bem como um adequado suporte ósseo. Este aspeto crítico para a sobrevivência do implante, relacionado com o mecanismo de remodelação óssea, pode ser influenciado por diversos fatores sendo um exemplo deles a diabetes mellitus (Naujokat, Kunzendorf and Wiltfang, 2016).

Esta doença foi, durante longos anos, considerada um fator de risco para a colocação de implantes dentários. Contudo, com o passar do tempo é possível assistir a uma mudança neste paradigma, através da realização de estudos recentes que demonstram evidências de que pacientes diabéticos podem também eles beneficiar de uma reabilitação oral com implantes (Naujokat, Kunzendorf and Wiltfang, 2016).

Ainda assim, a DM traz consigo diversas complicações que podem influenciar e comprometer o sucesso de uma reabilitação com implantes dentários. Estudos demonstram que um estado hiperglicémico crónico pode ser um estímulo para a reabsorção óssea. A hiperglicémica inibe a diferenciação de osteoblastos alterando assim a resposta da hormona paratiroideia (PTH) que é responsável pela regulação do metabolismo do fósforo e do cálcio. Para além deste facto, produz ainda um efeito negativo a nível da matriz óssea e dos seus componentes, afetando a aderência, crescimento e acumulação de matriz extracelular. A DM parece assim diminuir a homeostase mineral, a produção de alguns componentes ósseos bem como, em menor escala, o processo de formação de tecido ósseo (Katyayan, Katyayan and Shah, 2013).

Existem autores que defendem que existem alguns parâmetros a ter em conta aquando da seleção dos pacientes com DM para uma posterior reabilitação com implantes. Katyayan et al., 2013 são da opinião de que fatores como a severidade da doença; a duração e regime de tratamento; o controlo glicémico e os órgãos alvo envolvidos são critérios fundamentais a ter em conta quando é ponderada a colocação de implantes, uma vez que estes podem comprometer o sucesso dos mesmos.

Esta revisão de literatura pretende assim avaliar de que forma a Diabetes Mellitus influencia a reabilitação oral recorrendo a implantes dentários.

A pesquisa bibliográfica foi realizada recorrendo essencialmente ao motor de busca Pubmed. Para além deste, foram também consultadas algumas organizações internacionais como a *Food and Drug Administration* e *American Dental Association*.

Os critérios de busca utilizados na pesquisa de artigos tiveram como palavras-chave: diabetes mellitus and dental implants; osseointegration; implantology; dental implants; diabetes and implant failure. A pesquisa regeu-se maioritariamente por artigos em língua portuguesa e inglesa dos últimos 10 anos (2008-2018), contudo foram igualmente incluídos artigos de anos anteriores que se apresentavam relevantes para a realização do presente trabalho.



## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. DIABETES MELLITUS**

#### **1.1. Conceito de doença**

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica crónica que atinge cada vez mais pessoas de todas as idades em todo o mundo. Caracteriza-se por uma hiperglicemia (excessiva concentração de glucose no sangue) que por sua vez conduz a múltiplas complicações tais como problemas a nível vascular, neuropatia, disfunção leucocitária, entre outras (Naujokat, Kunzendorf and Wiltfang, 2016).

A hiperglicemia provoca danos a nível do endotélio vascular, desenvolvimento de inflamações crónicas, bem como lesões orgânicas e funcionais em diversos órgãos e sistemas (Zawada, Moszak, Skrzypczak, & Grzymislowski, 2018). Está também comprovado que estimula a reabsorção óssea, ao inibir a diferenciação dos osteoblastos, e altera a resposta da hormona paratiroideia responsável pela regulação do metabolismo do fósforo e do cálcio (Mellado-Valero *et al.*, 2007).

#### **1.2. Etiopatogenia e Epidemiologia**

Estudos têm vindo a demonstrar que a etiologia da DM consiste numa combinação de fatores genéticos e ambientais, que incluem uma dieta inadequada, infeções virais e um estilo de vida sedentário (Moraschini, Barboza and Peixoto, 2016).

Esta doença ocorre quando o pâncreas não tem capacidade para produzir insulina suficiente de acordo com as necessidades fisiológicas, ou seja, temos uma deficiência ao nível da secreção, ou quando o próprio organismo não consegue utilizar de forma adequada a insulina produzida (International Diabetes Federation, 2013).

A insulina, por sua vez, é uma hormona polipeptíca produzida pelo pâncreas, nas células beta dos ilhéus de Langerhans que regula o mecanismo dos hidratos de carbono. Esta hormona é responsável pelo transporte da glucose sanguínea até às células do organismo onde esta será metabolizada de forma a produzir energia. Quando a

concentração de glicose no sangue aumenta, a insulina atua no sentido de diminuir esta concentração aumentando os níveis de glicose captados a partir dos músculos, rins e células gordas. O excesso de glicose é convertido por estes tecidos em glicogénio. Por outro lado, quando a concentração de glicose é muito reduzida, o glicogénio é novamente convertido em glicose e libertada para a corrente sanguínea (Ahmad, 2014).

Estima-se que, a nível global, existiam 422 milhões de adultos com diabetes em 2014, em contraste com os 108 milhões que existiam em 1980. Estes valores refletem o aumento exponencial nos fatores de risco associados a esta doença como excesso de peso e obesidade. Nos últimos 10 anos, a incidência da diabetes aumentou cerca de 50%, mais nos países desenvolvidos comparativamente com os países em desenvolvimento (World Health Organization, 2016; (Esquivel-upshaw *et al.*, 2016).

Esta doença é considerada um problema de saúde pública de grandes proporções cada vez mais relacionada com o excesso de peso e, estima-se que em 2040 a DM irá atingir mais de 640 milhões de pessoas por todo o mundo (Nascimento *et al.*, 2018), sendo diagnosticados novos casos todos os anos a nível mundial (Katyayan, Katyayan and Shah, 2013).

Nos Estados Unidos, apesar da diabetes tipo 1 estar gradualmente a aumentar a sua incidência, a percentagem de população afetada é menos de 5%, sendo que a grande maioria dos casos corresponde a diabetes tipo 2. Cerca de 28 milhões de pessoas nos Estados Unidos sofrem de diabetes tipo 2 e mais de 80 milhões correm o risco de vir a desenvolver esta doença, fase chamada de pré-diabetes (Nathan, 2015).

Considerando os atuais números e projeções, prevê-se que 9 milhões de pessoas desenvolvam diabetes a cada ano e que cerca de 80% da população mundial morra devido às complicações desta doença (Nascimento *et al.*, 2018).

A DM traz consigo diversas complicações secundárias resultantes dos níveis não controlados de glicose em indivíduos diabéticos, que podem incluir nefropatias, neuropatias, retinopatias com possível cegueira, patologias vasculares e atrasos nos processos de cicatrização, entre muitas outras (Nascimento *et al.*, 2018).

Existem duas grandes formas de diabetes, DM tipo 1 e DM tipo 2, apesar desta doença também se poder desenvolver durante a gravidez, sob a forma de diabetes mellitus gestacional (DMG), ou em diversas outras condições incluindo intoxicação química ou por drogas, distúrbios genéticos, endocrinopatias e ainda associada a insuficiência pancreática exócrina (Forbes and Cooper, 2013).

### **1.3. Classificação**

#### **1.3.1. Diabetes Mellitus tipo 1**

A diabetes mellitus tipo 1 resulta de um processo patológico complexo que leva a uma reação autoimune e que afeta o pâncreas, nomeadamente as células beta, responsáveis pela produção de insulina (Mellado-Valero *et al.*, 2007; Forbes and Cooper, 2013). Também chamada de diabetes juvenil, afeta principalmente crianças e jovens adultos, contudo pode-se desenvolver em qualquer idade (de Ferranti *et al.*, 2014).

Deve-se à quase ou total ausência de insulina levando à hiperglicemia quando a percentagem de células beta destruídas ronda os 90% (Alam *et al.*, 2014).

A nível de sintomas, esta doença manifesta-se por polidipsia (sede), poliúria (aumento do volume urinário), polifagia (excessivo aumento de apetite), perda de peso, falta de energia e fadiga, suores noturno e visão turva (de Ferranti *et al.*, 2014).

Investigações referentes à base genética desta doença demonstram que ao existir história familiar de diabetes tipo 1, o risco de vir desenvolver esta patologia é maior, ou seja, existe uma componente genética associada que aumenta a suscetibilidade da DM tipo 1 (Forbes and Cooper, 2013).

#### **1.3.2. Diabetes Mellitus tipo 2**

A diabetes mellitus tipo 2 é o tipo mais comum de diabetes, abrangendo 85% dos casos (Forbes and Cooper, 2013). Pacientes que sofrem de DM tipo 2 apresentam uma deficiência ao nível da secreção de insulina, ou resistência do próprio organismo à quantidade de insulina produzida pelo pâncreas, podendo manifestar-se em diferentes graus de insulinopenia (Mellado-Valero *et al.*, 2007).

Caracteriza-se por uma doença multifatorial resultante de efeitos ambientais que influenciam a predisposição genética individual de cada indivíduo e que está relacionada com fatores como um estilo de vida sedentário, obesidade, idade ou mesmo o envelhecimento (Mellado-Valero *et al.*, 2007)

Neste tipo de diabetes, os pacientes podem apresentar sintomas como polidipsia, polifagia, formigamento e sensação de dormência nas mãos e pés, atraso na cicatrização de feridas, cansaço extremo e visão turva (International Diabetes Federation, 2013; Association, 2011).

Múltiplos fatores de risco foram também associados a este tipo de diabetes como história familiar, dieta não saudável, excesso de peso e obesidade, idade, sedentarismo, hipertensão arterial, história de diabetes gestacional, dieta pouco rica durante a gravidez e etnia (Nathan, 2015; Schmidt, 2014).

O crescente aumento da prevalência de DM tipo 2, majoritariamente em países desenvolvidos, reflete as mudanças no estilo de vida em ambientes urbanos, sobretudo a nível da dieta que por sua vez leva ao excesso de peso e obesidade. Isto mostra que as influências ambientais têm também elas um papel muito importante no desenvolvimento e aumento da incidência desta patologia (Forbes and Cooper, 2013).

### **1.3.3. Diabetes Mellitus Gestacional (GDM)**

Este tipo de diabetes é definido como qualquer intolerância a hidratos de carbono primariamente diagnosticada durante a gravidez e que se manifesta por níveis elevados de glicémia. Está associada a diversas consequências que não afetam apenas a mãe, mas também o feto. Os problemas maternos podem envolver parto de cesariana, hipertensão arterial durante a gravidez e risco aumentado de desenvolver DM tipo 2, assim como outros distúrbios metabólicos tais como problemas cardiovasculares, obesidade e DMG recorrente (Ashwal and Hod, 2015).

Geralmente desaparece após o fim da gravidez, contudo as crianças nascem com um risco acrescido de vir a desenvolver diabetes mellitus tipo 2. Cerca de metade das

mulheres que apresentaram DMG vêm a desenvolver, 5 a 10 anos após o parto, DM tipo 2 (International Diabetes Federation, 2013).

A DMG provoca complicações em cerca de 14% de todas as gravidezes, resultando numa média de 200.000 casos anualmente nos Estados Unidos. De todos os tipos de diabetes, a DMG conta com aproximadamente 90% a 95% de todos os casos de diabetes durante a gravidez, sendo a maior causa de morbidade e mortalidade perinatal bem como de morbidade materna a longo prazo (Ashwal and Hod, 2015).

#### **1.4. Complicações sistêmicas**

Juntamente com o aumento da prevalência da diabetes, surgem também diversas complicações, sendo elas as principais causadoras do aumento da morbidade e mortalidade associadas a esta doença (Deshpande, Harris-Hayes and Schootman, 2008).

##### **1.4.1. Doença cardiovascular**

Estudos têm vindo a comprovar que a DM aumenta o risco, em aproximadamente 3 vezes, de doença cardiovascular, demonstrando que um paciente diabético apresenta o mesmo risco de ter um enfarte do miocárdio que um indivíduo não diabético com história prévia de enfarte (Forbes and Cooper, 2013). Cerca de 75% dos pacientes diabéticos morrem de doença cardiovascular (Vilahur, 2018).

As doenças cardiovasculares em pacientes com DM incluem aterosclerose prematura, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca e são a maior causa de morte em indivíduos com diabetes. Hipertensão arterial, níveis elevados de glicémia, bem como outros fatores contribuem de forma relevante para o aumento do risco de complicações cardiovasculares (Forbes and Cooper, 2013); International Diabetes Federation, 2013).

### **1.4.2. Neuropatia**

A neuropatia diabética é uma das complicações mais comuns e problemáticas da DM que conduz a elevados números de morbidade e mortalidade, sendo a forma de neuropatia mais frequente nos países desenvolvidos. Caracteriza-se por um conjunto de síndromes clínicas que afetam variadas regiões do sistema nervoso, de forma individual ou combinada. Pode-se apresentar de forma silenciosa, sendo difícil a sua detecção, ou ser acompanhada por diversos sinais e sintomas clínicos que sendo pouco específicos e de evolução lenta mimetizam outras manifestações presentes noutras doenças. Assim sendo, o diagnóstico da neuropatia diabética é um diagnóstico de exclusão (Vinik *et al.*, 2013).

Estima-se que a neuropatia diabética afeta entre 60% a 70% dos pacientes diabéticos. A prevalência varia de acordo com diferentes critérios tais como a idade, duração da DM, a definição de neuropatia utilizada, presença ou ausência de dor, entre outros. No que diz respeito a neuropatia diabética dolorosa estima-se que afete 10% a 20% dos pacientes (Charnogursky, Lee and Lopez, 2014).

### **1.4.3. Nefropatia**

A Nefropatia diabética é clinicamente caracterizada pelo desenvolvimento de proteinúria com uma conseqüente diminuição na taxa de filtração glomerular, que vai progredindo por um longo período de tempo, normalmente mais de 10 a 20 anos. Quando não tratada pode levar a uma uremia fatal (Forbes and Cooper, 2013).

A incidência da nefropatia diabética no caso dos pacientes com DM tipo 2 é baixa nos primeiros 10 a 15 anos de doença. Contudo, após esse período, aumenta exponencialmente até um máximo de 18 anos voltando depois a diminuir. Em pacientes com DM tipo 1, o desenvolvimento de nefropatia é também ela um fenómeno relativamente tardio (Deshpande, Harris-Hayes and Schootman, 2008).

Existem diversos fatores de risco envolvidos, sendo alguns deles modificáveis e outros não. A regulação metabólica é um dos principais fatores modificáveis que leva ao

desenvolvimento da nefropatia associada a DM (Deshpande, Harris-Hayes and Schootman, 2008).

#### **1.4.4. Retinopatia**

A retinopatia é a complicação microvascular mais comum em diabéticos, sendo registrados mais de 10.000 novos casos de cegueira todos os anos (Deshpande, Harris-Hayes and Schootman, 2008). Esta está muitas vezes associada a hiperglicemia prolongada e desenvolve-se de uma forma lenta e gradual. Existem estudos que demonstram que se pode desenvolver até 7 anos antes do diagnóstico clínico de DM tipo 2 (Deshpande, Harris-Hayes and Schootman, 2008).

A prevalência de retinopatia em pacientes diabéticos tem tendência a aumentar com a idade (Deshpande, Harris-Hayes and Schootman, 2008). Entre os anos de 1997 e 2005, mulheres com DM tinham mais probabilidade do que os homens de vir a desenvolver problemas visuais, contudo ao longo dos anos, o número de mulheres afetadas tem vindo a decrescer, enquanto que nos homens os valores se têm mantido relativamente constantes desde 2001 (Deshpande, Harris-Hayes and Schootman, 2008).

A duração da DM é o fator mais relevante no desenvolvimento de problemas visuais em pacientes com DM tipo 2, apesar de 90% da cegueira devido a retinopatia em diabéticos poder ser prevenida quando detetada e tratada a tempo (Deshpande, Harris-Hayes and Schootman, 2008).

#### **1.5. Complicações orais**

A DM apresenta igualmente diversas complicações e manifestações a nível da cavidade oral tais como a doença periodontal, xerostomia, halitose e cárie dentária podendo estas também afetar o controlo metabólico da doença. Assim sendo, é de extrema importância o controlo da progressão destas complicações orais nos pacientes diabéticos. Esta doença pode também incluir em alguns casos candidíase, líquen plano, distúrbios neurosensoriais (síndrome da boca ardente) e disfunções salivares (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

### **1.5.1. Doença Periodontal**

A doença periodontal (DP) é caracterizada por uma progressiva destruição dos tecidos de suporte que envolvem o dente que pode resultar na perda dentária devido à extensa destruição do osso alveolar. Estudos demonstram que a doença periodontal é considerada uma das principais causas de perda dentária em indivíduos com DM (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

Esta patologia muitas vezes coexiste com a DM e é considerada uma das principais complicações desta doença. Afeta igualmente pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 e aumenta exponencialmente o risco de desenvolver periodontite severa (Mellado-Valero *et al.*, 2007). Em adição, a infeção periodontal pode afetar o controlo da glicémia em pacientes diabéticos. Reunidas estas condições, assistimos a uma gradual perda de suporte dentário ao osso alveolar que leva à perda dentária (Marchand *et al.*, 2012).

Uma meta análise realizada que envolveu 4 estudos e 3524 adultos (com idade superior a 18 anos) concluiu que os indivíduos que apresentavam diabetes tinham um risco duplamente acrescido de vir a desenvolver a doença periodontal em comparação com os indivíduos não diabéticos. Diversos fatores como alterações nos processos de cicatrização e no metabolismo do colagénio, bem como no sistema vascular têm vindo a ser utilizados para explicar a maior suscetibilidade para a DP por parte de doentes diabéticos não controlados (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

Existem igualmente evidências de que indivíduos com DM tipo 2 não controlada apresentam uma resposta inflamatória exagerada às bactérias envolvidas na doença periodontal. Assim sendo, esta severa inflamação associada a um mecanismo de cicatrização mais lento e débil levam a um aumento da reação inflamatória e da destruição de tecidos periodontais (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

Por outro lado, existe também evidência de que este estado de inflamação crónica induzido pela periodontite não tratada contribui em grande escala para a resistência à insulina, levando a uma maior dificuldade no controlo da glicémia (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

### **1.5.2. Xerostomia**

A Xerostomia é caracterizada pela sensação de boca seca. As queixas podem passar por sede (manifestação igualmente comum da DM), disfunção sensorial oral, desidratação e ainda redução do fluxo salivar (hipossalivação). Desta forma, o tratamento deve estar direcionado para o alívio dos sintomas, controlo das patologias orais bem como a melhoria da função salivar (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

Se a xerostomia for um efeito secundário da medicação, a possibilidade de alteração de horário de toma, dosagem ou mesmo a troca de fármaco deve ser algo a considerar (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

Indivíduos que sofram deste problema devem igualmente ser aconselhados a evitar alimentos secos e volumosos, comidas ácidas ou picantes, bem como bebidas alcoólicas ou gaseificadas e tabaco. Estas medidas devem ser acompanhadas de dieta rica em fluidos. O uso de colutórios específicos para o tratamento de boca seca que não contenham álcool são também uma opção para o alívio do desconforto provocado pela xerostomia. Pacientes que sofram deste problema devem ser encaminhados ao médico dentista de forma a ser mantido um controlo apertado da sua saúde oral (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

### **1.5.3. Halitose**

É relativamente frequente indivíduos com DM apresentarem habitualmente um hálito cetónico, sendo esta uma das muitas causas de halitose nestes pacientes. Distúrbios a nível do fluxo salivar e o aumento da viscosidade da saliva, característicos de muitos pacientes diabéticos, provocam uma redução na capacidade de limpeza da cavidade oral bem como uma diminuição da atividade dos fatores antimicrobianos salivares. Estas condições facilitam a retenção de células mucosas esfoliadas, detritos e proliferação de microrganismos particularmente na superfície dorsal da língua. Quanto mais retentiva for a superfície da língua, mais facilmente ocorre a deposição destes microrganismos bem como a sua proliferação (Negrato and Tarzia, 2010).

Recentemente os odores da cavidade oral têm vindo a ser intensivamente estudados e testados com o intuito de facilitar o diagnóstico desta doença uma vez que, como já referido no parágrafo anterior, a halitose com o típico odor cetónico é um dos primeiros sinais da possível presença de diabetes. Galassetii, após vários estudos, chegou à conclusão que durante a hiperglicemia, pacientes com DM tipo 1 apresentavam elevados níveis de ácidos gordos e nitrato de metila na corrente sanguínea o que provoca stress oxidativo que por sua vez leva ao hálito cetónico que pode ser diretamente usado para avaliar os níveis de glucose no sangue. Este método tem-se revelado bastante promissor uma vez que permite aos pacientes com DM avaliar os níveis de glicémia de uma forma não invasiva num futuro próximo (Negrato and Tarzia, 2010).

#### **1.5.4. Cárie**

A cárie dentária é considerada uma doença crónica comum que provoca dor e que afeta indivíduos de todas as faixas etárias. Esta doença, quando não tratada, leva a dor, infeção, perda dentária e, eventualmente mais tarde, a edentulismo. Estas manifestações afetam a qualidade de vida, a nutrição e conseqüentemente o controlo da glicémia (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

Paciente com DM têm, como já foi referido anteriormente, uma maior suscetibilidade a desenvolver patologias orais tais como periodontite e disfunções salivares que conseqüentemente podem aumentar o risco de aparecimento recorrente de novas cáries (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

Algumas revisões de literatura indicam que não existe uma associação direta e clara entre a diabetes mellitus e a cárie dentária. Contudo, existem também variados estudos que comprovam que existe uma maior percentagem de cáries dentárias em pacientes diabéticos. A redução da secreção salivar, o aumento de hidratos de carbono na glândula parótida, o crescente número de *Streptococcus mutans* e *Streptococcus lactobacili* são alguns dos fatores que estão por detrás da maior predisposição dos pacientes com DM para o desenvolvimento de cárie dentária (Leite, Marlow and Fernandes, 2013).

## 2. REABILITAÇÃO COM IMPLANTES DENTÁRIOS

A implantologia é a segunda área mais antiga da medicina dentária (Figura 1) (depois da cirurgia oral – exodontia). Os primeiros implantes surgiram há mais de 4000 anos na China recorrendo a estacas de bambu esculpidas que eram marteladas diretamente no osso com o intuito de substituir, por meio de uma solução fixa, dentes ausentes (Misch and Misch, 2014).



**Figura 1.** Mandíbula datada de 600 d.c. encontrada nas Honduras com conchas do mar esculpidas em estacas e fixas ao osso nos três incisivos inferiores ausentes (Misch and Misch, 2014).

Entre os anos 1500 e 1800, os dentes na Europa eram colecionados a partir de pessoas mais desfavorecidas ou de cadáveres com o intuito de proceder a alotransplantes. Durante este período, o Dr. John Hunter pode observar de perto e estudar mais aprofundadamente a anatomia da cavidade oral e mandíbula. Isto permitiu que nos anos de 1700 este mesmo médico sugerisse o transplante de dentes entre humanos. Através de diversas experiências em galos pôde constatar que ao implantar um dente ainda não totalmente desenvolvido no galo, o dente não só começava a incorporar-se de uma forma firme como os vasos sanguíneos do galo cresciam diretamente em direção à polpa do dente (Abraham, 2014).

Mais tarde, em 1809, J. Maggiolo procedeu à inserção de um implante em ouro num local de extração ainda muito recente. A ferida cirurgia cicatrizou e mais tarde foi

ainda aderida uma coroa, contudo, ocorreu uma extensa inflamação a nível gengival. A partir daqui, foram utilizadas inúmeras substâncias e materiais como implantes, incluindo, capsulas de prata, porcelana e irídio (Abraham, 2014).

Em 1930, os irmãos Dr. Alvin e Dr. Moses Strock realizaram diversas experiências recorrendo a parafusos ortopédicos de vitálio, e verificaram que este material conferia grande ancoragem e suporte no que dizia respeito a substituição de dentes perdidos. Estes dois irmãos ficaram assim conhecidos pelo seu trabalho na seleção de materiais metálicos biocompatíveis utilizados na reposição de dentes ausentes. Foram também eles os primeiros a colocar, com sucesso, o primeiro implante endo-ósseo (Abraham, 2014).

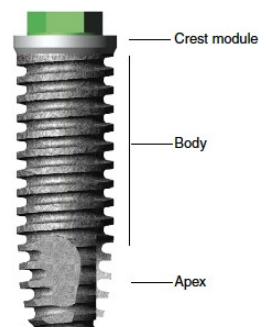
Um dos desenvolvimentos mais importantes na área da implantologia dentária ocorreu em 1957, quando um cirurgião ortopédico sueco de seu nome Per-Ingvar Branemark começou a estudar a regeneração óssea. Este descobriu que o tecido ósseo poderia crescer próximo de titânio (Ti) e que poderia efetivamente aderir ao metal sem ser rejeitado, fenómeno a que Branemark chamou de Osteointegração. Seguiram-se vários estudos recorrendo a animais e humanos e em 1965 este cirúrgião colocou o primeiro implante dentário em titânio num indivíduo de 34 anos com ausência de dentes devido a deformidades severas no queixo e mandíbula. Branemark colocou quatro fixadores de Ti na mandíbula do paciente e vários meses depois utilizou esses mesmos fixadores como base para um conjunto de dentes protéticos fixos. Os implantes dentários duraram mais de 40 anos até ao final da vida do paciente (Gaviria *et al.*, 2014).

Branemark publicou diversos estudos relacionados com implantes em Ti, e em 1982 apresentou os resultados dos seus 15 anos de experiências em animais e humanos numa conferência em Toronto. Pouco tempo depois, investigadores dos EUA foram treinados e instruídos segundo os métodos de Branemark, na Suíça. Nesse mesmo ano a US Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de implantes dentários em Ti (Gaviria *et al.*, 2014; Greenberg, 2015).

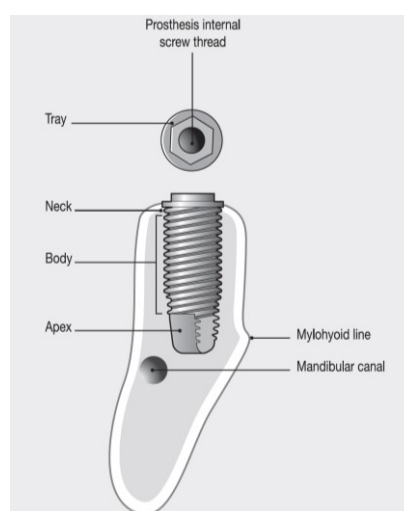
Os progressos mais recentes têm-se focado essencialmente nos materiais e nas técnicas de forma a melhorar a qualidade de ancoragem. Em 2014 eram colocados cerca de 450,000 implantes osteointegrados por ano, com expectativas de taxa de sucesso na

ordem dos 95%, com o menor número de riscos e complicações associadas possível, contudo estima-se que estes números continuem gradualmente a aumentar (Gaviria *et al.*, 2014).

Os implantes dentários são por isso uma estratégia reabilitadora utilizada para substituir dentes ausentes e, por norma, são considerados uma solução eficaz e previsível (Blanes, Bernard, Blanes, & Belser, 2007; Chen, Liu, Xu, Qu, & Lu, 2013). Estas peças protéticas estão diretamente ligadas ao osso (Figuras 2 e 3), o que lhes confere estabilidade, diminuindo o risco de reabsorção óssea, e uma melhor estética (Katyayan, Katyayan and Shah, 2013).



**Figura 2.** O corpo do implante dentário está desenhado com o intuito de ser colocado dentro do osso de forma a permitir a ancoragem dos componentes protéticos. É constituído pelo módulo da crista, corpo e ápex (Misch and Misch, 2014).



**Figura 3.** Relação entre implante dentário endo-ósseo e osso mandibular (Marchand *et al.*, 2012).

Apesar da elevada taxa de sucesso relatada em diversos estudos do tratamento com implantes dentários, situações de falha e insucesso continuam a ocorrer por variadas razões. Desta forma, os fatores de risco relacionados com este insucesso têm sido cada vez mais estudados e discutidos (Chen *et al.*, 2013).

## **2.1. Tecido ósseo**

### **2.1.1. Definição**

O tecido ósseo corresponde a tecido conjuntivo especializado constituído por diversas células e uma matriz extracelular. Esta matriz tem a capacidade de se mineralizar o que confere ao tecido ósseo dureza que lhe permite desempenhar funções de suporte e proteção. Por outro lado, a matriz de colagénio confere a este tecido alguma maleabilidade através de propriedades de extensão e flexão (Albertini *et al.*, 2015); Judas, Palma, Falacho, & Figueiredo, 2012).

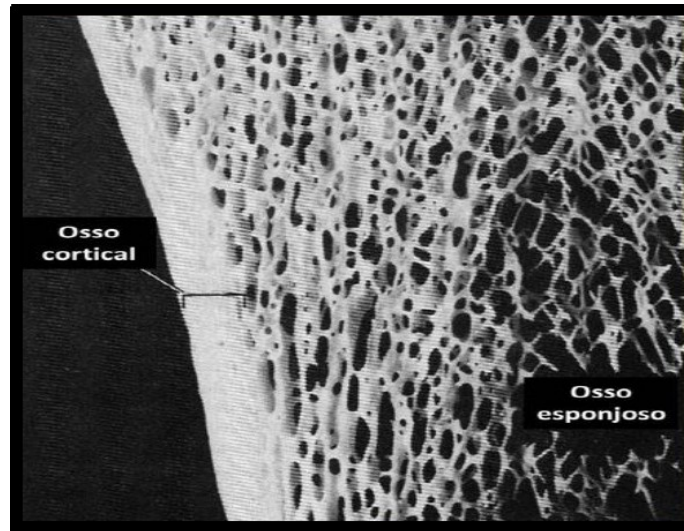
É também nesta matriz onde encontramos o maior número de iões minerais, nomeadamente cálcio e fósforo que participam de uma forma ativa na manutenção da hemostase (Judas *et al.*, 2012).

Apesar do tecido ósseo apresentar um aspeto aparentemente estático, os ossos são estruturas extremamente dinâmicas que estão em constante remodelação, mantendo-se ativos no organismo durante toda a vida (Judas *et al.*, 2012; Kular, Tickner, Chim, & Xu, 2012; Raggatt and Partridge, 2010).

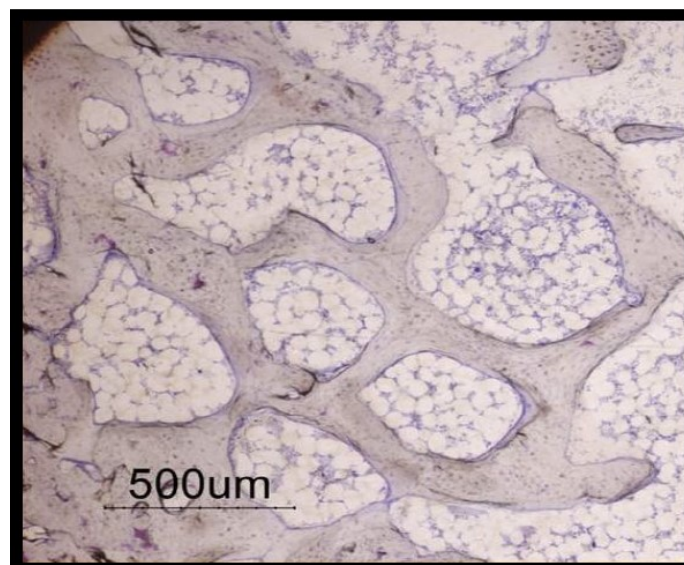
### **2.1.2. Tipos de osso**

De acordo com a sua organização estrutural o tecido ósseo maduro pode ser classificado como osso esponjoso ou trabecular e osso cortical ou compacto.

O tecido ósseo cortical (Figura 4) apresenta uma aparência sólida e homogénea, ao contrário do tecido ósseo esponjoso que se assemelha a uma esponja. O osso esponjoso (Figura 5) é constituído por múltiplas trabéculas com uma espessura que varia entre 100 a 150  $\mu\text{m}$  e por lamelas ósseas paralelas entre si que delimitam grande cavidades ocupadas, no osso vivo, por medula óssea. Já o tecido ósseo compacto ou cortical caracteriza-se pela presença de colunas cilíndricas com um diâmetro variável de 150 a 300  $\mu\text{m}$ , osteónios ou sistema de Havers (Judas *et al.*, 2012).



**Figura 4.** Tecido ósseo cortical localizado externamente ao tecido ósseo esponjoso (Judas *et al.*, 2012).

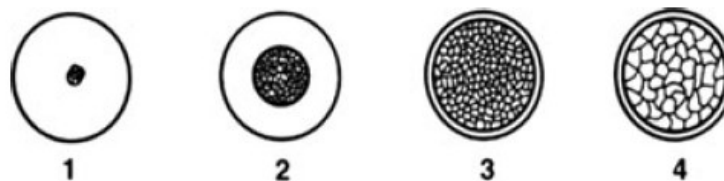


**Figura 5.** Tecido ósseo esponjoso constituído por trabéculas ósseas separadas por zonas de medula óssea (Judas *et al.*, 2012).

### **2.1.3. Classificação do tecido ósseo maxilar e mandibular de acordo com a densidade**

No que diz respeito à classificação óssea maxilar e mandibular, diferentes cirurgiões experientes classificaram o tecido ósseo recorrendo a dois métodos distintos: (a) classificação baseada em radiografias periapicais e radiografias panorâmicas e (b)

classificação proposta por Lekholm e Zarb (1985) (Figura 6). Ambas consideravam quatro tipos de osso, variando do tipo 1 ao tipo 4 (Ribeiro-Rotta *et al.*, 2014).



**Figura 6.** Classificação de Lekholm & Zarb (1985) (1) Tecido ósseo tipo I - Quase toda a mandíbula é constituída por osso cortical homogêneo; (2) Tecido ósseo tipo II - Uma espessa camada de osso cortical que rodeia osso trabecular denso; (3) Tecido ósseo tipo III - Uma fina camada de osso cortical rodeia osso trabecular de densidade média; (4) Tecido ósseo tipo IV - Uma fina camada de osso cortical que rodeia osso trabecular de baixa densidade (Ribeiro-Rotta *et al.*, 2014).

Em 1988, Misch descreveu 4 grupos de densidade mineral óssea (DMO) (Figura 7) de acordo com as características do osso cortical e esponjoso que se encontra nas regiões edêntulas da mandíbula e maxila, surgindo assim uma nova classificação (Misch, 2005)



**Figura 7.** Misch (1988). D1 - Osso cortical denso; D2 - Osso cortical denso poroso e osso trabecular denso; D3 - Osso cortical fino poroso e osso trabecular fino; D4 - Osso cortical praticamente inexistente e osso trabecular fino ocupa quase todo o volume ósseo (Misch, 2005).

#### 2.1.4. Remodelação óssea

De forma a que o tecido ósseo consiga manter a integridade estrutural e o seu papel na hemostase dos iões minerais, o osso está em constante modelação, organização e reparação, processo a que se dá o nome de remodelação óssea e que envolve a remoção de tecido ósseo mineralizado pelos osteoclastos seguida da formação de matriz óssea através dos osteoblastos (Judas *et al.*, 2012; Kular *et al.*, 2012; Xiao *et al.*, 2016).

Trata-se de um mecanismo essencialmente metabólico que é responsável pela estrutura e função do tecido ósseo durante a vida adulta (Kular *et al.*, 2012).

A remodelação óssea é um processo complexo controlado pela interação de forças mecânicas, hormonas sistémicas, prostaglandinas, citoquinas, fatores de crescimento localmente produzidos e altamente regulado por dois tipos de células chave, sendo elas os osteoclastos e osteoblastos (Judas *et al.*, 2012; Xiao *et al.*, 2016).

Os primeiros derivam de células estaminais hematopoiéticas da medula óssea, partilhando o mesmo precursor dos macrófagos. São as principais células de reabsorção do osso removendo matriz óssea mineralizada e desempenhando um papel importante na formação do esqueleto e regulação da massa óssea (Raggatt and Partridge, 2010). Por outro lado, os osteoblastos são células que derivam de células estaminais mesenquimatosas especializadas e são responsáveis pela produção de matriz óssea, regulação da mineralização e diferenciação em osteócitos e células de revestimento ósseo. A relação entre a atividade de osteoclastos e osteoblastos é fortemente regulada por fatores sistémicos que se encarregam da homeostasia do tecido ósseo (Insua, Monje, Wang, & Miron, 2017; Kular *et al.*, 2012; Li, Ling Chau, Wang, & Leong, 2011; Raggatt and Partridge, 2010).

Os osteócitos são também eles células importantes no processo de remodelação óssea e resultam da diferenciação terminal dos osteoblastos, tendo a função primária de suporte da estrutura óssea. Atuam como reguladores no mecanismo de remodelação óssea através da modulação da atividade dos osteoclastos e osteoblastos (Insua *et al.*, 2017).

Também envolvidas na formação de osso estão as *bone lining cells* (BLC) com um papel semelhante aos pré-osteoblastos, osteoblastos e osteócitos. Caraterizam-se pela sua arquitetura achatada ao longo das superfícies ósseas, podendo ser consideradas como osteoblastos latentes (Insua *et al.*, 2017).

Uma característica muito importante na sequência do mecanismo de remodelação óssea é a sua localização específica, ou seja, o processo de remodelação que se desenvolve numa determinada área do organismo, não tem qualquer ligação cronológica com a remodelação ocorrida em qualquer outra região. Assim sendo, os fatos levam-nos a admitir que este mecanismo é essencialmente controlado por fatores locais de cada área e região específica de remodelação. Este processo parece assim regular-se de

acordo com objetivos mecânicos que englobam não só a adaptação e otimização das estruturas ósseas de acordo com as necessidades e exigências mecânicas como também a remoção e substituição de áreas de tecido danificadas (Judas *et al.*, 2012).

### **2.1.5. Metabolismo ósseo**

É no tecido ósseo que encontramos 99% do cálcio presente no organismo, funcionando como reserva deste íon, sendo que no sangue a concentração de cálcio deve ser constante. Desta forma assistimos a um contínuo intercâmbio entre o plasma sanguíneo e o tecido ósseo. O cálcio ingerido na alimentação, e que é posteriormente absorvido pelo organismo, é rapidamente depositado nos tecidos ósseos sendo, por outro lado, também rapidamente mobilizado quando a concentração de cálcio ionizado no sangue diminui de forma a restabelecer os níveis normais. Este equilíbrio deve-se à interação entre a calcitonina, vitamina D e hormona paratiroideia (Judas *et al.*, 2012; Insua *et al.*, 2017).

A calcitonina é uma hormona polipeptídea que se crê desempenhar um papel importante na regulação dos níveis de cálcio durante períodos de stress fisiológico tais como, gravidez e amamentação. Esta é sintetizada e secretada pelas células C da tiróide e atua diretamente nos osteoclastos de forma a inibir o processo de reabsorção óssea. Apesar do papel desempenhado por esta hormona ainda não estar completamente esclarecido no que diz respeito à fisiologia humana, os níveis de calcitonina mostram-se elevados quando os valores de cálcio sérico são reduzidos (Das and Crockett, 2013).

A vitamina D é também ela responsável pela regulação da homeostasia do fosfato de cálcio bem como do metabolismo mineral ósseo. A sua forma ativa (1,25-dihidroxitamina D3 ou calcitriol) estimula os osteoblastos na produção de matriz óssea, e ao acoplar-se durante o processo de reabsorção, otimiza o mecanismo de remodelação óssea. A vitamina D aumenta a absorção de cálcio ao nível do intestino levando a uma redução da secreção na hormona paratiroideia e a uma menor reabsorção óssea sistémica (Insua *et al.*, 2017).

Para que a vitamina D se transforme na sua forma ativa, esta sofre primariamente uma hidroxilação ao nível do carbono 25 no fígado, passando a 25- hidroxivitamina D3

e seguidamente uma  $1\alpha$ -hidroxilação nos rins, transformando-se assim na sua forma ativa denominada por 1,25 dihidroxivitamina D3. Nesta, a enzima  $1\alpha$ -hidroxilase adota um papel fundamente uma vez que é responsável por determinar a quantidade funcional de vitamina D3 no organismo (Brenza and DeLuca, 2000). Como forma de regular a  $1\alpha$ -hidroxilase podemos ter diversos fatores, sendo o principal a PTH, uma vez que é responsável pela ativação desta enzima nos túbulos proximais do rim (Essig, 2016).

A PTH é uma hormona polipeptídica constituída por 84 aminoácidos e é secretada pela glândula paratiroideia. Os principais órgãos-alvo da ação da PTH são os rins, o sistema esquelético e o intestino (Essig, 2016). O seu papel é fundamental uma vez que atua na hemostase do ião cálcio, mantendo este dentro dos parâmetros fisiológicos por meio do sistema RANKL/RANK. Este sistema vai levar a uma maior reabsorção óssea através do estímulo dos osteoclastos (Das and Crockett, 2013).

## 2.2. Osteointegração

Osteointegração caracteriza-se pelo contato direto osso-metal sem qualquer interposição de tecido não ósseo. Este conceito foi descrito por Branemark como a formação de tecido altamente diferenciado, ou seja, uma conexão estrutural e funcional direta entre tecido ósseo vivo e a superfície do implante sob carga (Mavrogenis *et al.*, 2009). Este fenómeno tem vindo a ser descrito e estudado desde 1950 e ainda gera interesse na implantologia moderna (Albertini *et al.*, 2015).

Nestas definições, os processos dinâmicos celulares e acelulares que ocorrem a nível da interface a uma escala micro ou nano não são elucidativos. Assim sendo, Albrektsson *et al.* destacaram seis fatores que são especialmente importantes para uma boa osteointegração sendo eles: o material do implante, o design do implante, as condições de superfície, a condição do osso, a técnica cirúrgica e as condições de carga do implante (Elias and Meirelles, 2010).

Para além destes fatores existem outros que também influenciam diretamente a osteointegração. Estes incluem o comprometimento do tecido ósseo e o seu potencial osteogénico; a estabilidade mecânica do osso; a quantidade de carga tolerada pelo implante; tratamento complementar (p.ex: transplante de fragmentos ósseos tendo como fontes fatores de crescimento para células osteogénicas ou superfície do implante com

fatores osteoindutores); bem como fatores farmacológicos, tais como estatinas e bifosfonatos (Khan *et al.*, 2005; BaşarIr *et al.*, 2009; Ma *et al.*, 2008).

O processo de osteointegração apenas pode ocorrer quando as células aderem à superfície biomaterial. Nesta fase, dá-se a reorganização do citoesqueleto e troca de informações entre células e a matriz extracelular na interface célula-biomaterial, levando à ativação de genes e remodelação tecidual específica. Tanto a morfologia como a rugosidade da superfície do biomaterial influenciam a proliferação e diferenciação de células, síntese de matriz extracelular, produção de fatores locais e até mesmo morfologia celular (Anselme and Bigerelle, 2005).

O osso reage à colocação do implante através de um processo de cicatrização que é muito semelhante ao processo de ossificação intramembranar após uma fratura óssea com a exceção de que o osso recém-formado está em contacto com a superfície de um material aloplástico – o implante (Albertini *et al.*, 2015).

### **2.2.1. Fases de Osteointegração**

Os principais participantes no processo de osteointegração são células e estas comunicam entre si e aparecem segundo uma ordem cronológica com uma certa sobreposição. Esta sequência é conhecida como as quatro fases de cicatrização de feridas, sendo elas: fase exsudativa; fase inflamatória; fase proliferativa e fase de remodelação (Terheyden *et al.*, 2011).

#### **2.2.1.1. Fase Exsudativa**

Corresponde à primeira fase do processo de Osteointegração e inicia-se com o trauma cirúrgico aquando da preparação do leito do implante seguido da colocação do mesmo. Esta fase pode demorar minutos ou horas. Como resultado deste trauma proteínas da matriz óssea, fatores de crescimento e de diferenciação que se encontravam armazenados na matriz óssea, tornam-se solúveis e ativos. Após a colocação do implante, a superfície implantar reage com moléculas de água e iões o que poderá levar

à alteração da carga na superfície do implante e iões como o cálcio podem permitir a ligação de compostos igualmente carregados negativamente (Terheyden *et al.*, 2011).

#### **2.2.1.2. Fase Inflamatória**

Esta fase inicia-se aproximadamente 10 minutos após a fase exsudativa e prolonga-se pelos primeiros dias que se seguem à cirurgia. Primariamente ocorre a desgranulação das plaquetas, que por sua vez libertam fatores de crescimento. Segue-se um aumento da permeabilidade vascular para fluidos, proteínas séricas e glóbulos brancos. A histamina vasodilatadora, derivada das plaquetas, vai levar a um aumento do fluxo sanguíneo, diminuindo a velocidade do mesmo e induzindo a hiperemia. A vasoconstrição característica do período inicial desta fase converte-se assim em vasodilatação, detetada clinicamente através da presença de edema e calor em redor da ferida cirúrgica (Terheyden *et al.*, 2011).

#### **2.2.1.3. Fase Proliferativa**

A transição da fase inflamatória para a fase proliferativa é caracterizada pela formação de nova matriz extracelular e pela angiogénese. Este novo tecido formado tem o nome de tecido de granulação. A fase proliferativa tem uma duração que varia de dias a algumas semanas. Como resultado do traumatismo ósseo, as proteínas da matriz, fatores de diferenciação e de crescimento que estavam até e então armazenados na matriz óssea tornam-se solúveis e ativos (Terheyden *et al.*, 2011).

Uma semana após a colocação do implante inicia-se a formação e deposição de novo osso, sendo que os primeiros contactos ósseos são guiados e complementados por contactos ósseos secundários recém-formados (Berglundh *et al.*, 2003). O primeiro osso a ser formado após um trauma é osso trançado que se caracteriza histologicamente pelo facto das suas fibras de colagénio não estarem dispostas paralelamente, mas sim organizadas de uma forma aleatória. Os detritos ósseos criados pela broca aquando da colocação do implante demonstraram também eles ser importantes para a rápida formação de novo osso (Bosshardt *et al.*, 2011).

O processo de mineralização durante a formação primária de novo osso é rápido, mas pouco organizado, não havendo uma associação próxima ao colagénio. Durante a

fase seguinte, fase de remodelação, o tecido ósseo trançado é removido por osteoclastos e substituído por osso lamelar (Terheyden *et al.*, 2011).

#### **2.2.1.4. Fase de Remodelação**

Uma das chaves celulares fundamental para esta fase é o osteoclasto. Este tipo de célula aparece na ferida cirúrgica após alguns dias. Numa fase inicial os osteoclastos começam por criar espaço para a formação de novo osso e removem os contactos ósseos primários. Esta fase pode estender-se por vários anos até que grande parte do osso trançado e tecido ósseo antigo seja substituído por osso novo recém-formado.

O osso formado é então chamado de osso lamelar devido à orientação paralela das fibras de colagénio, em contraste com o osso trançado em que as fibras estão orientadas paralelamente à superfície de titânio. Depois do período de remodelação é estabelecida uma nova rede trabecular tridimensional em torno do implante (Terheyden *et al.*, 2011). Assim sendo, é previsível que durante esta fase o chamado contacto osso-implante possa diminuir até cerca de dois terços da superfície (Degidi *et al.*, 2003).

### 3. INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NA REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES

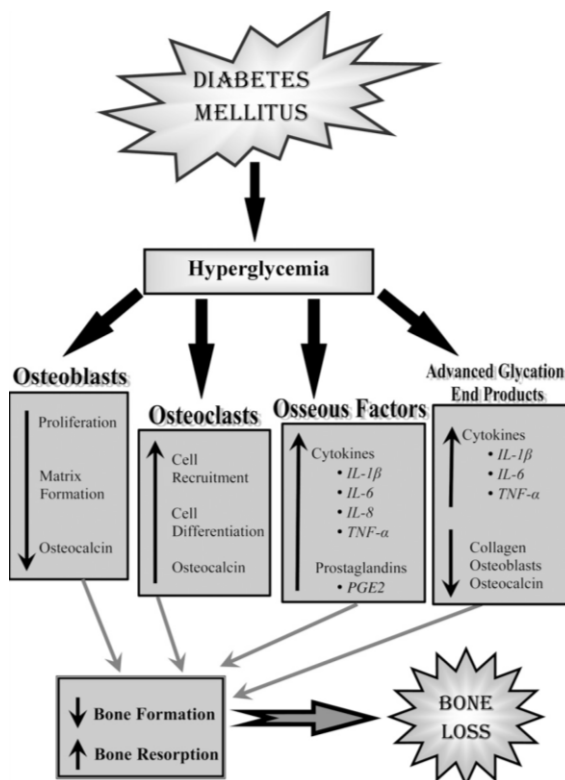
Durante muitos anos, a diabetes foi considerada uma contraindicação para a reabilitação oral com implantes devido à sua suscetibilidade aumentada para infecção, maior risco de complicações micro e macro vasculares e problemas a nível dos mecanismos de cicatrização. No entanto, nos dias de hoje este paradigma tem-se vindo a alterar (Naujokat, Kunzendorf and Wiltfang, 2016; Katyayan, Katyayan and Shah, 2013).

Estudos recentes demonstram evidências indiretas de que pacientes com DM podem beneficiar da reabilitação oral com implantes dentários. Após a perda de dentes, os pacientes têm tendência a evitar alimentos que necessitem um maior esforço mastigatório o que pode levar a défices nutricionais acompanhados de um mau controlo metabólico. Assim sendo, uma boa reabilitação oral permite ao paciente melhorar a sua nutrição e o seu metabolismo (Naujokat, Kunzendorf and Wiltfang, 2016).

Por outro lado, está ainda pouco esclarecido de que forma a qualidade da terapia diabética e a duração da doença influenciam o sucesso dos implantes dentários (Naujokat, Kunzendorf and Wiltfang, 2016; Mellado-Valero *et al.*, 2007).

Tem-se vindo a demonstrar que a persistência de hiperglicemia tem um efeito negativo no metabolismo ósseo (Figura 8), normalmente referenciada como osteopatia diabética (Donos and Calciolari, 2014). A presença de hiperglicémia em pacientes diabéticos inibe a atividade osteoblástica e altera a resposta da hormona paratiroideia que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo, diminui o colagénio durante a formação do calo ósseo, induz a apoptose das lining cells do osso e aumenta a atividade osteoclástica levando a uma persistência da resposta inflamatória. Por outro lado, também tem um efeito prejudicial ao nível da matriz óssea e diminui o crescimento e a acumulação de matriz extracelular. Como consequência vai haver uma redução da formação de tecido ósseo durante a cicatrização aumentando o risco de fratura, que é possível de ser observada em inúmeros estudos experimentais em animais (Dubey, Gupta and Singh, 2013; Donos and Calciolari, 2014).

A DM tipo 1 provoca a diminuição da densidade mineral óssea, bem como a redução da formação de osso e aumenta da sua reabsorção, enquanto que a DM tipo 2 produz tecido ósseo mineral de maior densidade, comparativamente à DM tipo 2. Foi possível observar que a insulina não reduz apenas os efeitos negativos da hiperglicemia controlando-a, mas que também estimula a atividade dos osteoblastos (Dubey, Gupta and Singh, 2013).



**Figura 8.** Influência da hiperglicemia no processo de osteointegração (Javed and Romanos, 2009).

Tendo em conta estas considerações, talvez seja plausível sugerir que a DM pode prejudicar o processo de osteointegração e os resultados da reabilitação oral com implantes (Donos and Calciolari, 2014)

A evidência de estudos prospectivos e retrospectivos revela taxas de sobrevivência positivas no que diz respeito a colocação de implantes dentários em pacientes diabéticos com um bom controlo metabólico que variam de 85.5% a 100%. Outros estudos demonstram percentagens mais elevadas de insucesso de implantes num espaço de tempo mais curto, em pacientes diabéticos, e um aumento do risco de peri-implantite (Donos and Calciolari, 2014).

Segundo (Katyayan, Katyayan and Shah, 2013), existem vários critérios que devem ser tidos em conta aquando da colocação de implantes em pacientes diabéticos, nomeadamente: (1) severidade da doença; (2) duração e regime do tratamento; (3) controlo da glicémia e (4) órgãos alvo envolvidos.

(1) Severidade da doença: A diabetes tipo 1 é frequentemente caracterizada por complicações sistémicas severas, devido, essencialmente, ao seu rápido aparecimento e difícil controlo. Nestes tipo de pacientes é fundamental haver um cuidado especial no que diz respeito à colocação de implantes (Katyayan, Katyayan and Shah, 2013).

(2) Duração e regime do tratamento: Este fator é igualmente importante, uma vez que quanto maior a duração da doença, maiores os danos para o organismo. A severidade desta patologia também se pode refletir no seu regime de controlo. Pacientes que requerem habitualmente insulina apresentam, por norma, diabetes numa fase mais avançada, acompanhada de múltiplas complicações (Katyayan, Katyayan and Shah, 2013).

(3) Controlo da glicémia: A hemoglobina glicosilada (HbA1c) é um fator de referência para a medição dos níveis de glucose no sangue das últimas 6 a 12 semanas, sendo representada como a percentagem total de hemoglobina. Num adulto não diabético, os valores normais variam entre os 4 e os 6%. Este parâmetro permite fazer uma avaliação e um balanço da DM e, por esse motivo, a viabilidade da reabilitação oral com implantes dentários deve ser avaliada com base nos resultados dos últimos testes. Para além deste fator, os níveis de glucose no plasma sanguíneo devem ser monitorizados o mais próximo possível da altura da colocação dos implantes de maneira a garantir a exclusão de valores alterados prévios ao dia da cirurgia (Katyayan, Katyayan and Shah, 2013).

(4) Órgãos alvo envolvidos: As complicações a nível sistémico são um indicador da severidade desta patologia, afetando diversos órgãos tais como cérebro, rins, retina, coração, entre outros. A afeção destes órgãos depende da duração da doença e do seu controlo ao longo do tempo, havendo por isso, uma relação direta entre a taxa

de insucesso de implantes e o número de órgãos alvo envolvidos (Katyayan, Katyayan and Shah, 2013).

Uma revisão sistemática levada a cabo por Oates et al., 2011 foi realizada com o intuito de rever as evidências no que diz respeito à terapia com implantes relacionada com o controlo glicémico em pacientes diabéticos. Esta revisão baseou-se numa amostra de 16 estudos escolhidos de forma criteriosa, sendo incluídos estudos prospetivos e retrospectivos com um mínimo de 10 pacientes tratados. Apesar de um mau controlo metabólico ter sido associado a um maior risco de insucesso com implantes, a revisão levada a cabo por estes autores demonstra que as evidências ainda são claras, isto porque na maioria dos estudos não era reportado claramente o controlo glicémico, que deve ser determinado através da avaliação dos níveis de hemoglobina glicosilada HbA1c, sendo que destes 16 estudos apenas três iam de acordo com este critério de avaliação.

Em dois dos estudos não foi registado qualquer caso de insucesso de colocação de implante após um período de avaliação de quatro meses antes da restauração e um ano após a restauração respetivamente (Oates *et al.*, 2011).

O terceiro estudo envolveu uma amostra de 45 pacientes diabéticos, sendo que 44 desses pacientes apresentavam valores de HbA1c até 9% (22 pacientes com níveis de glicémia bem controlados e 22 com níveis de glicémia muito bem controlados) e apenas 1 paciente com um mau controlo glicémico que apresenta valores superiores a 9%, sendo relatada uma taxa de insucesso de 9,1% em pacientes diabéticos controlados e avaliados por um período de tempo de cerca de 42,4 meses (Oates *et al.*, 2011).

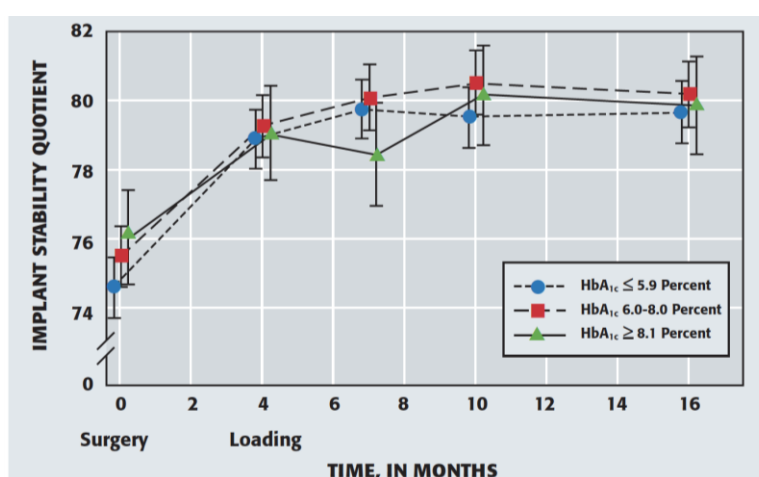
Assim, combinando os pacientes com um bom e um mau controlo glicémico, a percentagem total de insucesso de implantes rondava os 4%. Os autores concluíram então que a reabilitação oral com implantes podia ser benéfica mesmo em pacientes com um mau controlo glicémico, tendo sempre em conta os possíveis atrasos no processo de osteointegração (Oates *et al.*, 2011).

Três anos mais tarde, Oates et al., desenvolveram um estudo coorte prospetivo com o intuito de determinar se um mau controlo glicémico, anteriormente já abordado, constitui então uma contra-indicação ou não para a reabilitação oral com implantes em pacientes com DM tipo 2. Para isso, recorreram a uma amostra de 117 pacientes

edêntulos, 52 homens e 65 mulheres, sendo que a cada um desses pacientes foram colocados dois implantes mandibulares onde mais tarde adaptaria uma prótese, perfazendo um total de 234 implantes. Neste estudo foram incluídos pacientes com uma idade mínima de 25 anos edêntulos que necessitavam de uma reabilitação oral recorrendo a dois implantes na região anterior da mandíbula que sustentariam à posteriori uma prótese total. Foi verificado o diagnóstico de DM tipo 2 nos pacientes segundo o seu historial médico. Foram igualmente incluídos pacientes não diabéticos cujos valores basais de HbA1c eram inferiores a 5,9% ou cujos níveis de glicose no sangue em jejum eram inferiores a 100mg/dL (Oates *et al.*, 2014).

Aquando da colocação dos implantes, 50 pacientes eram não diabéticos ( $HbA_{1c} \leq 5,9\%$ ); 47 pacientes diabéticos com valores glicémicos bem controlados ( $HbA_{1c} 6,0-8,0\%$ ) e 20 pacientes com valores pouco controlados ( $HbA_{1c} \geq 8,1\%$ ) (Oates *et al.*, 2014).

Os autores procederam a uma avaliação 1 anos após a colocação dos implantes e não encontraram diferenças significativas nos valores gerais de HbA1c, ou seja, os valores mantiveram-se relativamente estáveis após esse período de tempo. Desta forma, foi possível concluir que níveis elevados de HbA1c em pacientes com DM tipo 2 não estão associados a alterações na taxa sobrevivência de implantes 1 ano após a sua colocação, como é possível observar na Figura 9, ainda que alterações na fase inicial dos processos de cicatrização óssea e na estabilidade dos implantes tenham sido associados a hiperglicemia (Oates *et al.*, 2014).



**Figura 9.** Taxa de estabilidade de implantes de acordo com os valores de HbA1c, por um período de 16 meses (Oates *et al.*, 2014).

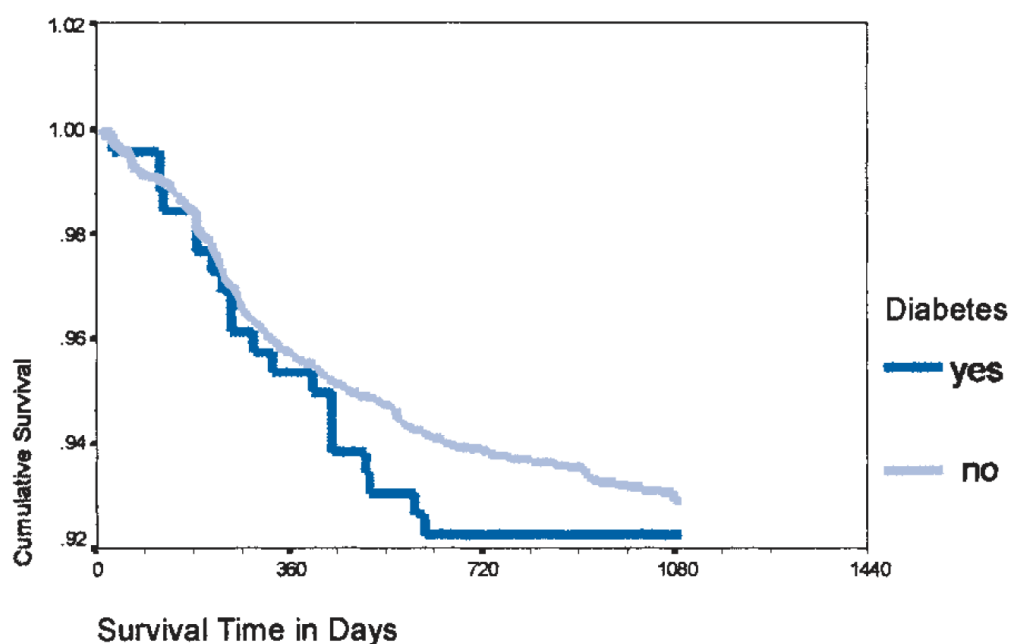
Morris et al., 2000 conduziram um estudo que pretendia determinar se a DM tipo 2 representava um fator de risco relevante para o desempenho clínico a longo prazo de implantes dentários, recorrendo para isso a uma extensa base de dados. Os pacientes com DM tipo 1 foram imediatamente excluídos uma vez que eram considerados um sério fator de risco (Morris, Ochi and Winkler, 2000).

Procedeu-se então à colocação cirúrgica de um total de 2.887 implantes em 663 pacientes e foi feito um seguimento por um período de 36 meses. Destes implantes, 2.632 (cerca de 91%) foram colocados em pacientes não diabéticos e 225 (8,8%) em pacientes com DM tipo 2. Para isso foram utilizados implantes em titânio puro, em liga de titânio e em liga de titânio revestida por hidroxiapatite. Para fins de análise de dados, os procedimentos foram divididos de acordo com o tipo de casos: maxilar e mandíbula totalmente edêntula, maxilar e mandíbula parcialmente edêntula e um dente maxilar único anterior (Morris, Ochi and Winkler, 2000).

O número de casos de insucesso em paciente com DM tipo 2 foram comparados com o número de insucessos em pacientes não diabéticos, após um período de 3 anos. Com intuito de adquirir informação adicional, os procedimentos foram ainda divididos de 3 fases, sendo que a fase em que ocorria insucesso do implante era registada. Estas fases incluíam: (1) colocação, (2) descobrimento do implante para posterior adaptação da prótese e (3) adaptação da prótese durante 36 meses. Foram também consideradas diversas variáveis como a idade, raça, sexo, experiência do cirurgião, uso de digluconato de clorohexidina (0.12%) em bochechos, tipo de incisão, uso de antibióticos pré-operatórios, revestimento do implante e densidade óssea (Morris, Ochi and Winkler, 2000).

Os resultados demonstraram que pacientes com DM tipo 2 apresentam uma taxa mais reduzida de sucesso com implantes (Figura 10). No que diz respeito à experiência do cirurgião, esta não influenciou de forma relevante a sobrevivência ou não do implante. Os bochechos de clorohexidina após a colocação dos implantes resultaram numa pequena melhoria (2,5%) na taxa de sucesso em pacientes não diabéticos e numa grande melhoria em pacientes com DM tipo 2 (9,1%); o uso de antibióticos pré-operatórios melhorou a taxa de sucesso em 4,5% em pacientes não diabéticos e 10,5% em pacientes com DM tipo 2. Já o uso de implantes em liga de titânico com

hidroxiapatite contribui positivamente em cerca de 13,2% no sucesso dos implantes em pacientes diabéticos tipo 2 (Morris, Ochi and Winkler, 2000).



**Figura 10.** Gráfico representativo das curvas de sucesso aos 36 meses de pacientes com DM tipo 2 e pacientes não diabéticos (Morris, Ochi and Winkler, 2000).

Desta forma, os autores concluíram que pacientes com DM tipo 2 apresentam uma maior taxa de insucesso aquando da reabilitação oral com implantes, comparativamente com pacientes não diabéticos, ainda que a margem seja ligeira (Morris, Ochi and Winkler, 2000).

Em 2015, Erdogan et al., levaram a cabo outro estudo regido por uma amostra de 24 pacientes. Metade dos pacientes pertenciam ao grupo com DM tipo 2 (grupo 1) e a outra metade constituía um grupo sem DM, chamado de grupo controlo (grupo 2). A região anterior/pré-molar edêntula do maxilar, com altura óssea suficiente, mas com largura inadequada, era tratada segundo a técnica de regeneração óssea guiada (ROG) seguida da colocação de um ou dois implantes para posterior reabilitação fixa implanto-suportada (Erdogan *et al.*, 2015).

Os pacientes foram seguidos pelo menos por um período de 12 meses, sendo que os parâmetros eram avaliados através de diversos meios complementares de análise tais como imagens radiográficas de Cone Beam Computer Tomography (CBCT), radiografias periapicais, Ressonance Frequency Analysis (RFA) e até mesmo parâmetros de cicatrização de feridas (Erdogan *et al.*, 2015).

Foram colocados no total 43 implantes em 24 pacientes, 22 implantes no grupo 1 e 21 implantes no grupo 2. Através da RFA foi possível medir o coeficiente de estabilidade dos implantes, avaliado em dois tempos: colocação do implante e imediatamente antes de carga. Como podemos observar na Tabela 1, os resultados evidenciaram taxas de estabilidade de 55.4% para o grupo 1 e 59.6% para o grupo 2 na altura da colocação dos implantes e taxas de estabilidade de 73.7% para o grupo 1 e 75.7% para o grupo 2, 4 meses após a colocação dos mesmos (Erdogan *et al.*, 2015).

**Tabela 1.** Comparação do coeficiente de estabilidade dos implantes entre os dois grupos em estudo, na altura da colocação e dos implantes e 4 meses depois (Erdogan *et al.*, 2015).

	Group	N	Median	Mean	SD	P value
RFA score at implantation (ISQ Unit)	1	12	56	55.4	6.5	0.087
	2	12	59	59.6	4.1	
RFA score before delivery (ISQ Unit)	1	12	73	73.7	3.5	0.148
	2	12	75	75.7	3.2	

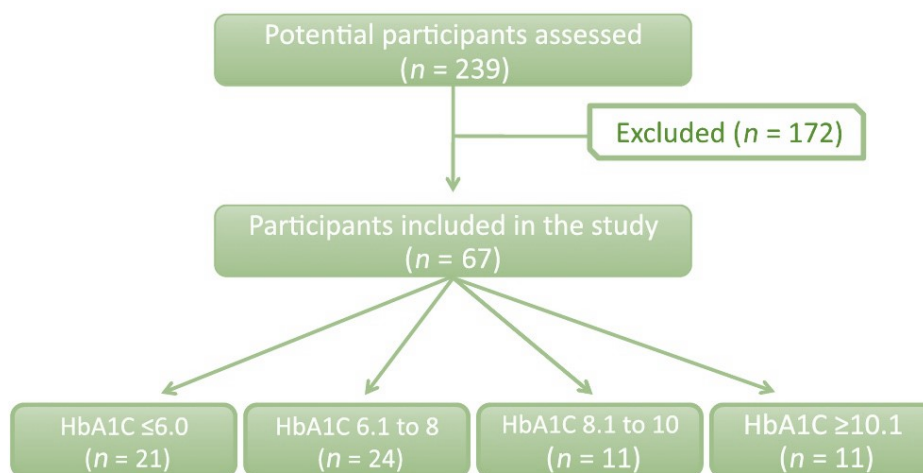
Neste estudo foi ainda possível concluir que a taxa de sobrevivência dos implantes em ambos os grupos foi de 100%. No grupo 1 (pacientes com DM tipo 2) foi possível observar uma taxa de sucesso de 95% e no grupo 2 (pacientes não diabéticos) 100%, sendo que nenhum dos meios complementares de análise utilizado revelou diferenças significativas entre os dois grupos (Erdogan *et al.*, 2015).

Os autores chegaram à conclusão de que a ROG é uma técnica viável para o tratamento de defeitos ósseos horizontais, na região anterior/pré-molar do maxilar, em pacientes diabéticos tipo 2 bem controlados (Erdogan *et al.*, 2015).

Gómez-Moreno *et al.*, 2014 realizaram um estudo com o objetivo de analisar as alterações produzidas nos tecidos peri-implantares em pacientes diabéticos tipo 2 com diferentes níveis de glicemia, que eram avaliados através da monitorização da HbA1c, por um período de 3 anos após a colocação do implante (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).

Para isso analisaram 67 pacientes, sendo que apenas aqueles que tinham sido reabilitados com um implante dentário eram incluídos de forma a que as variações no design protético ou na situação periodontal dos tecidos moles não alterassem os valores de reabsorção da crista óssea (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).

Aos pacientes diagnosticados ou com suspeita de DM tipo 2 que receberam tratamento com implantes dentários foi-lhes solicitado análises de forma a proceder-se à divisão da amostra em 4 grupos de acordo com os valores de HbA1c: Grupo 1 (grupo controlo de pacientes não diabéticos) com valores inferiores a 6; grupo 2 com valores de HbA1c entre 6,1-8; grupo 3 com valores de HbA1c entre 8,1-10 e por fim grupo 4 com valores de HbA1c superiores a 10,1 (Figura 11). Cada paciente recebeu um implante sendo que todos os implantes foram colocados na região anterior da maxila. As variáveis seleccionadas para avaliar o estado geral da saúde peri-implantar foram as seguintes: profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem e perda óssea marginal (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).



**Figura 11.** Esquema ilustrativo dos participantes do estudo (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).

Todos os pacientes com DM tipo 2 permaneceram sob o cuidado dos seus médicos responsáveis pela prescrição de antidiabéticos orais, e a sua participação neste estudo não interferiu em nada com este regime (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).

A média de idade dos participantes não demonstrou alterações estatísticas significativas entre os 4 grupos, variando a média de idades entre os 59 e os 64 anos. No

que diz respeito à distribuição do género, os grupos 1 e 2 mostraram uma ligeira prevalência de mulheres enquanto que os grupos 3 e 4 incluíam mais homens que mulheres (Tabela 2) (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).

**Tabela 2.** Número de participantes, género e idade de cada grupo de estudo (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).

HbA1c levels	Number of participants	Gender	Age
≤6.0	21	W:12 M: 9	Mean ± SD: 60 ± 7.2 Median: 56
6.1–8	24	W:13 M:11	Mean ± SD: 59 ± 8.1 Median: 60
8.1–10	11	W:5 M:6	Mean ± SD: 62 ± 6.8 Median: 59
≥10.1	11	W:4 M:7	Mean ± SD: 64 ± 5.6 Median: 63

Relativamente aos resultados das três variáveis em estudo (profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem e perda óssea marginal) é possível observar que a perda óssea marginal aumentou em relação ao aumento dos níveis de HbA1c. Assim, os níveis dos grupos controlo variaram de 0,41 mm após o primeiro ano, atingindo 0,53 mm após 3 anos. Já o grupo 4, que apresentava os níveis mais elevados de glicémia, revelou valores de perda óssea de 0,54 mm após o 1 ano, atingindo 0,70 mm ao fim de 3 anos (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).

Apenas a hemorragia à sondagem mostrou diferenças significativas entre grupos. Quando a área peri-implantar foi sondada, os níveis médios de hemorragia variaram de 0,43 no grupo 1 em 1 ano após a cirurgia de colocação do implante para valores de 0,62 no grupo 4. Após o segundo ano, o grupo 4 apresentou uma maior hemorragia à sondagem em comparação com os grupos com níveis mais reduzidos de HbA1c, relação que persistiu nos 3 anos de estudo. Por fim, no que se refere à profundidade de sondagem da região peri-implantar, esta apresentava valores muito reduzidos para serem considerados patológicos, não havendo diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos. Após 1 ano da cirurgia de colocação do implante, a profundidade média de sondagem variou de 2,19 mm no grupo 1 a 2,33 mm no grupo 4 (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).

Os autores concluíram assim que a reabilitação oral com implantes em pacientes diabéticos pode ser algo previsível, desde que estes pacientes apresentem níveis de glicemia controlados, avaliados regularmente através da monitorização dos níveis de HbA1c (Gómez-Moreno *et al.*, 2014).

Tal como no estudo anterior, em 2015 Aguilar-Salvatierra *et al.*, efetuaram um estudo prospetivo com o objetivo de avaliar o efeito da gestão da glicémia na estabilidade do tecido peri-implantar em redor de implantes colocados de imediato na região anterior da maxila, em pacientes diabéticos tipo 2, durante um período de 2 anos após a colocação do implante (Aguilar-Salvatierra *et al.*, 2015).

Deste estudo fizeram apenas parte 85 pacientes que foram reabilitados com um único implante, de modo a evitar que o design protético pudesse influenciar os parâmetros peri-implantares estudados: reabsorção da crista óssea; hemorragia à sondagem e profundidade de sondagem. Todos os pacientes foram tratados com antidiabéticos orais em doses semelhantes (Aguilar-Salvatierra *et al.*, 2015).

Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com os níveis de HbA1c: grupo 1, HbA1c  $\leq 6$  (grupo controlo sem DM); grupo 2, HbA1c de 6.1-8; grupo 3, HbA1c de 8.1-10. A diabetes era monitorizada através dos valores de HbA1c em cada paciente antes da cirurgia e a cada 3-5 meses, mesmo antes da colocação da solução protética definitiva, e após 1 e 2 anos da cirurgia de colocação do implante (Aguilar-Salvatierra *et al.*, 2015).

Todos os implantes foram colocados na maxila e em pacientes com um correto controlo de placa bacteriana (<15%) e sem a presença de doença periodontal. Foi também decidido que para se proceder à colocação de implantes com carga imediata, o implante teria de registar um torque de inserção superior a 35N/cm, bem como um quociente de estabilidade implantar (ISQ) no mínimo de 60 unidades.

Após a colocação dos implantes e respetiva sutura, foi prescrito a cada paciente 875 mg Amoxicilina e 125 mg Ácido Clavulânico (um comprimido a cada 12 horas durante 7 dias), 600 mg Ibuprofeno (um comprimido a cada 8 horas durante o período de tempo necessário), juntamente com bochechos de clorhexidina 0.12% (duas vezes ao dia durante 2 semanas).

Durante todo o período em que decorreu o estudo nenhum paciente abandonou a investigação e todos os participantes compareceram nos check-ups pré e pós-operatórios requisitados. Média de idade dos pacientes não mostrou diferenças significativas e no que diz respeito à distribuição de género é apenas de salientar que o grupo 1 e 3 apresentavam uma ligeira prevalência de homens.

Os resultados do presente estudo (Tabela 3) mostram que o grupo controlo (HbA1c  $\leq$  6) obteve 100% de sobrevivência do implante, tanto no primeiro como no segundo ano. No grupo 2, 1 implante foi perdido após 2 anos sendo que o paciente apresentou valores aumentados de HbA1c durante todo o período em que decorreu o estudo (valores médios de 7.8). Já o grupo 3 mostrou uma taxa de sobrevivência de 86.3% após os 2 anos, que representa a perda de 3 implantes derivados de complicações peri-implantares e de osteointegração (Aguilar-Salvatierra *et al.*, 2015).

**Tabela 3.** Taxa de sobrevivência de implantes após 1 e 2 anos (Aguilar-Salvatierra *et al.*, 2015).

HbA1c levels	1 year, %	2 years, %
$\leq$ 6	100	100
6.1–8	100	96.6
8.1–10	95.4	86.3

Após os resultados os autores concluíram que pacientes com DM podem recorrer a tratamentos com implantes com carga imediata desde que a doença esteja controlada com valores moderados de HbA1c (nunca superiores a 8% e sempre controlados por um médico endocrinologista) (Aguilar-Salvatierra *et al.*, 2015).

Em 2010, foi realizado um estudo por Turkyilmaz *et al.*, que pretendia mostrar os resultados clínicos 1 ano após a colocação de implantes em pacientes com DM tipo 2 bem ou moderadamente controlados. Para isso os autores recorreram a uma amostra de 10 pacientes diabéticos tipo 2 que sofriam de diversos graus de edêntulismo e que pretendiam uma reabilitação oral recorrendo a terapia com implantes dentários (Turkyilmaz, 2010).

Os critérios de inclusão passavam por: (1) diagnóstico de DM tipo 2, (2) desdentado parcial ou total que pretendiam reabilitação oral com implantes, (3) valores de HbA1c  $\leq$  10% durante o período operatório, e (4) doença periodontal controlada, cajo presente, antes da colocação dos implantes. Foram também tidas em consideração outras variáveis (Tabela 4) tais como, idade, género, duração da doença, tipo de medicação utilizada, para controlar a doença, frequência da monitorização da glucose e qualquer complicação decorrente ou relacionada com diabetes (Turkyilmaz, 2010).

Todos os pacientes com DM tipo 2 podiam estar em dieta modificada, a receber medicação, insulina ou terapias combinadas. Valores de HbA1c  $\leq$  8,0% representavam diabetes tipo 2 bem controlada, enquanto que valores de HbA1c de 8,1% a 10% representavam diabetes tipo 2 moderadamente controlada (Turkyilmaz, 2010).

**Tabela 4.** Resumo dos dados relacionados com os pacientes e com os implantes utilizados no estudo (Turkyilmaz, 2010).

Patients	Age (yr)	Gender	Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (yr)	HbA1c Level (%)	Number of Implants Placed		Diameter of Implants Placed (mm)	Length of Implants Placed (mm)
					Maxilla	Mandible		
1	45	M	5	5	1		4	13
2	48	M	6	6		2	4,5	11, 13
3	50	F	6	6	6		4	13, 15
4	51	M	8	7		3	4	9, 11, 13
5	59	F	11	8	2		4,5	13
6	60	F	13	8		1	4	15
7	64	M	14	9	1		4,5	13
8	65	M	15	9	2		4,5	11
9	70	M	19	10		3	4	11
10	71	F	21	10		2	4	13

Como resultados, foi possível verificar que após 1 ano da colocação dos implantes nenhum deste foi perdido, isto é, todos os implantes se encontravam estáveis. A média que perda óssea marginal registada durante o período de follow-up foi de  $0,3 \pm 0,2$  mm, determinada por radiografias periapicais digitais. Todos os implantes foram assim considerados como sucesso após um follow-up de 1 ano (Turkyilmaz, 2010).

Os autores chegaram à conclusão que uma vez que não existe evidência de uma diminuição clínica no sucesso ou complicações significativas relacionadas com a reabilitação oral com implantes neste tipo de pacientes, o tratamento com implantes dentários pode ser uma solução eficaz e previsível em pacientes com DM tipo 2 bem ou moderadamente controlada. Ainda assim, são necessários mais estudos com uma

amostra alargada de pacientes para se entender melhor a relação entre a DM tipo 2 e o processo de osteointegração (Turkyilmaz, 2010).

Num estudo realizado por Araújo Nobre *et al.*, 2016 foram incluídos 70 pacientes, 6 pacientes com DM tipo 1 e 64 pacientes com DM tipo 2, reabilitados com 352 implantes: 67 dentes isolados; 26 implantes para posterior reabilitação parcial e 50 para reabilitação total. A amostra consistia em 33 pacientes do sexo feminino e 37 do sexo masculino com uma idade média de 59 anos (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).

Relativamente aos critérios de inclusão, todos os pacientes diabéticos submetidos a reabilitações implanto-suportadas com carga imediata (um único dentes, prótese parcial fixa ou prótese total fixa) entre os anos de 1999 e 2007 foram incluídos neste estudo. Como critério de exclusão, pacientes em tratamentos ativos de quimioterapia e radioterapia e ainda pacientes que foram submetidos a procedimentos de enxerto ósseo na região do futuro implante foram excluídos do estudo. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram identificados a partir de prontuários médicos, sendo que no momento da cirurgia do implante, o valor de glicémia dos pacientes era controlado (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).

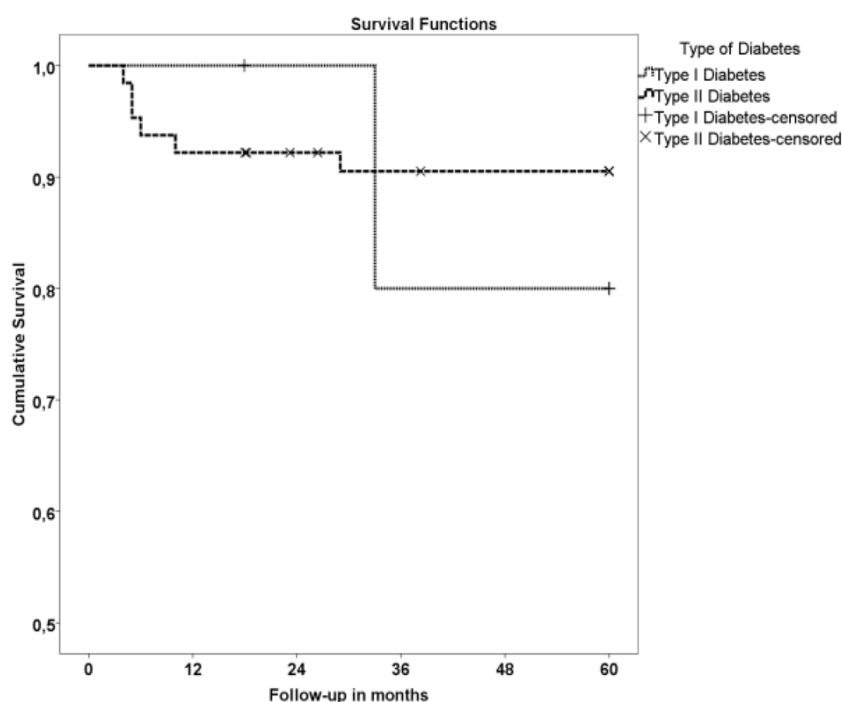
O follow-up clínico consistiu em avaliações feitas aos 10 dias, 2, 4 e 6 meses após a cirurgia e 6 meses após esse período. Nestes momentos eram registados os implantes perdidos/bem-sucedidos e problemas biológicos ou mecânicos que fossem possíveis de ser verificados. Eram tiradas radiografias periapicais para avaliação do osso marginal, 1 ano e 5 anos após a cirurgia (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).

Os primeiros follow-ups consistiram na avaliação da taxa de sobrevivência cumulativa dos implantes. O implante era considerado um sucesso se: (1) o implante cumpriu a sua função de suporte pretendida para a reabilitação; (2) o implante era estável quando testado individualmente e manualmente; (3) a ausência de sinais de infecção persistente; (4) ausência de radiotransparências na área circundante ao implante; (5) boa estética na reabilitação (classificada com a ausência de queixas do paciente aquando da reabilitação protética); e (6) reabilitação com uma prótese fixa implanto-suportada que proporcione ao paciente conforto e a possibilidade de manutenção de uma boa higiene oral (classificada com a ausência de queixas do paciente relativas a desconforto e dificuldade na higiene oral). Os implantes dentários que não cumpriam estes critérios eram considerados como perdidos (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).

As segundas observações consistiram na avaliação de perda de osso marginal e incidência de complicações biológicas. A perda de osso marginal peri-implantar foi avaliada no primeiro e no quinto ano usando os pacientes como unidade de análise. Para isso foram examinadas as radiografias periapicais sendo que a perda de osso marginal foi avaliada de acordo com o nível em que se encontrava no primeiro ano (nível ósseo na altura da cirurgia) e no quinto ano. As complicações biológicas foram classificadas de acordo com os seguintes parâmetros: patologia peri-implantar (bolsas periodontais  $\geq 5$  mm com hemorragia e reabsorção do osso marginal  $> 2$  mm); formação de fístula e supuração (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).

Em sete dos pacientes participantes neste estudo (10%) não foi possível realizar o follow-up ao longo dos 5 anos (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).

Relativamente aos resultados (Figura 12), num total de 7 pacientes foram perdidos 10 implantes, perfazendo uma taxa cumulativa de sobrevivência de 89,8%, usando os pacientes como unidade de análise; 5 pacientes perderam 8 implantes durante o primeiro ano de follow-up; e 2 pacientes perderam 1 implante entre o segundo e o terceiro ano de follow-up. A taxa cumulativa de sobrevivência registada foi de 80% para pacientes diabéticos tipo 1 e de 90,5% para pacientes diabéticos tipo 2 (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).



**Figura 12.** Gráfico ilustrativo da taxa de sobrevivência dos implantes dentários em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).

A média de osso marginal perdido após 1 ano foi de 0,88 mm no geral, 1,64 mm em pacientes com DM tipo 1 e 0,79 mm em pacientes com DM tipo 2. Ao fim de 5 anos, média de perda óssea marginal foi de 1,56 mm no geral, 2,55 mm para pacientes com DM tipo 1 e 1,45 mm em pacientes com DM tipo 2. Relativamente a complicações biológicas, estas foram registadas em 7 pacientes (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).

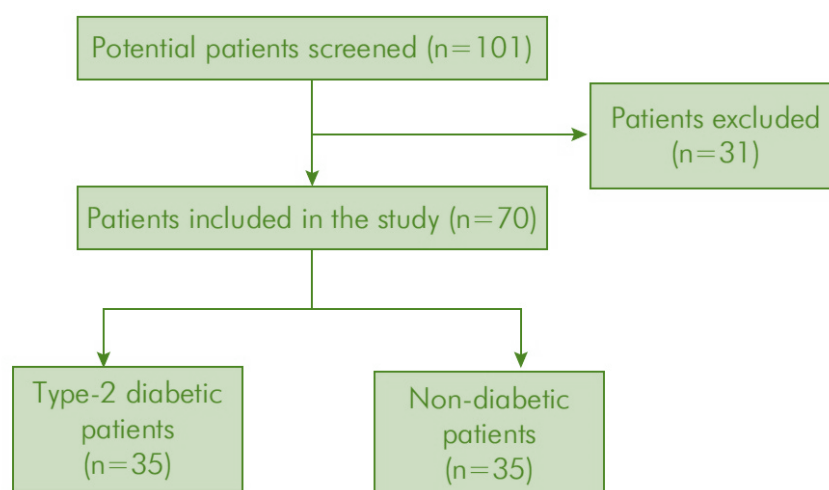
Através destes resultados, os autores puderam concluir que o risco versus benefício para pacientes com DM quando reabilitados com implantes para posterior reabilitação protética, é favorável. Uma revisão sistemática recente que abrangeu 16 estudos em pacientes diabéticos registou uma taxa de insucesso entre 0% e 14,3%, valores que são comparáveis aos obtidos no presente estudo (de Araújo Nobre *et al.*, 2016).

Al Zahrani *et al.*, 2018 realizaram um estudo clínico com o objetivo de avaliar a perda óssea peri-implantar e a estabilidade de implantes dentários em pacientes com DM tipo 2 e pacientes não diabéticos. Consistiu num estudo observativo prospetivo de 7 anos que obedecia aos seguintes critérios: a) pacientes com diagnóstico de DM tipo 2 (grupo de teste) e pacientes não diabéticos (grupo controlo); b) valores de HbA1c > 6.0% para diabéticos tipo 2 e  $\leq$  6.0% em pacientes não diabéticos, na altura da cirurgia; c) implante isolado de um dente; d) dimensões adequadas de osso para a colocação do implante sem enxerto ósseo; e por fim e) região de colocação do implante com 3 meses de cicatrização (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).

Pacientes com quaisquer outras complicações médicas para além de DM tipo 2, tais como VIH, desordens cardiovasculares e patologias renais, eram excluídos do estudo. Assim como pacientes com doença periodontal, ex-fumadores ou fumadores e uso de medicação como esteróides, anti-inflamatórios não esteróides e antibióticos, dentro dos 6 meses anteriores ao início do estudo eram igualmente excluídos (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).

De um total de 101 pacientes, 70 assinaram o consentimento informado e participaram no presente estudo. Os grupos de estudos consistiram em 35 pacientes diabéticos tipo 2 (22 homens e 13 mulheres) e 35 pacientes não diabéticos (24 homens e

11 mulheres) nos quais foram colocados implantes dentários, alguns submergidos e outros não submergidos (Figura 13) (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).



**Figura 13.** Diagrama ilustrativo da amostra de participantes no estudo (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).

A idade média dos participantes com DM tipo 2 e pacientes não diabéticos era 54.6 anos e 46.8 anos respectivamente. No que diz respeito à distribuição de género, ambos os grupos mostravam maior prevalência de homens comparativamente a mulheres. A média de duração da doença em pacientes diabéticos tipo 2 era de 12.6 anos (Tabela 5) (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).

**Tabela 5.** Características demográficas do estudo (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).

Characteristics	Non-diabetic	Type 2 diabetes
Number of patients	35	35
Gender (M/F)	24/11	22/13
Mean age (years)	46.8±8.1	54.6±9.9
HbA1c levels (%)	4.7	8.2
Duration of diabetes (years)	–	12.6±1.7
Daily toothbrushing (%)		
Once	29	58
Twice	71	42

Foram colocados um total de 118 implantes: 60 implantes isolados na mandíbula e 58 implantes isolados colocados no maxilar. Dos 118 implantes avaliados, 117 (99.15%) sobreviveram ao fim de 7 anos e um implante foi perdido após um período de 6 meses no grupo de pacientes com DM tipo 2. Este mesmo implante foi recolocado sem complicações futuras e foi novamente avaliado no 1º, 2º, 3º e 7º ano (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).

Os autores puderam concluir que a perda óssea peri-implantar era significativamente maior em pacientes diabéticos tipo 2. Além disso, ao fim de 7 anos, os implantes não submergidos mostraram uma maior perda óssea em pacientes com DM tipo 2 comparativamente aos pacientes não diabéticos, que pode ser explicada pelo estado inflamatório do sistema imunitário de pacientes diabéticos (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).

Os resultados do presente estudo (Tabela 6) vão ao encontro a uma série de estudos já anteriormente realizados, que demonstram que um estado hiperglicémico leva a alterações no metabolismo ósseo. Estes resultados confirmam assim os de diversos estudos clínicos que mostraram um aumento de perda óssea alveolar em pacientes com DM tipo 2 comparativamente a pacientes não diabéticos (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).

**Tabela 6.** Tabela dos resultados da perda óssea peri-implantar em implantes submergidos e não-submergidos ao longo dos 7 anos de estudo (Al Zahrani and Al Mutairi, 2018).

Groups	PIBL (mm)			
	At 1 year	At 2 years	At 3 years	At 7 years
Non-diabetic				
Submerged implants	0.22 ± 0.36	0.34 ± 0.52	0.41 ± 0.71	0.71 ± 0.74
Non-submerged implants	0.28 ± 0.17	0.51 ± 0.34	0.62 ± 0.31	0.95 ± 0.57
Type 2 diabetes				
Submerged implants	0.33 ± 0.36	0.36 ± 0.43	0.44 ± 0.62	0.76 ± 0.76
Non-submerged implants	0.34 ± 0.50	0.63 ± 0.56	0.82 ± 0.63	1.07 ± 0.76
p-value				
Submerged implants	0.026	0.075	0.069	0.055
Non-submerged implants	0.014	0.022	0.024	0.005

### III. CONCLUSÃO

A Diabetes Mellitus é um distúrbio metabólico crónico cuja prevalência tem aumentado exponencialmente ao longo dos anos em todo o mundo e que traz consigo diversas complicações, tanto orais como sistémicas, o que levou a que fosse sugerido que esta podia comprometer a estabilidade dos implantes dentários.

Através da análise de diversos estudos é possível concluir que o risco *versus* benefício para pacientes com DM quando reabilitados com implantes dentários é favorável, ainda que existam evidências de que um mau controlo metabólico e um estado hiperglicémico possam estar associados a um maior risco de insucesso com implantes.

É possível assim afirmar que os valores de HbA1c influenciam de forma expressiva a sobrevivência deste tipo de reabilitação oral.

É ainda claro que estudos que comparem pacientes diabéticos e pacientes saudáveis sem ter em consideração um histórico do controlo da doença, através da monitorização dos valores de HbA1c são, por si só, poucos conclusivos.

Alguns autores afirmam que mesmo em pacientes com DM tipo 2, a técnica de regeneração óssea para correção de defeitos horizontais é uma técnica viável quando estamos na presença de pacientes bem controlados, sendo que não existiram diferenças significativas quando comparados com pacientes não diabéticos.

Foi igualmente possível verificar que bochechos com clorhexidina e antibioterapia pré-operatória revelaram ser mais determinantes na melhoria da taxa de sucesso em pacientes diabéticos do que nos pacientes saudáveis.

Os diversos estudos analisados demonstram assim na sua maioria que pacientes com DM metabolicamente controlados podem, também eles, recorrer ao tratamento reabilitador com implantes dentários, uma vez que estes pacientes apresentam taxas de sucesso muito equivalentes a indivíduos saudáveis.

Por outro lado, os estudos existentes são reduzidos e apresentam em grande parte amostras limitadas e períodos de follow-up curtos, o que não permite avaliar a

durabilidade e estabilidade dos implantes a longo prazo. É importante o desenvolvimento de mais estudos de forma a colmatar estes fatores.

Cabe assim ao médico dentista a consciencialização dos possíveis riscos que possam provir nestes pacientes no decorrer de tratamentos com implantes dentários. O planeamento do tratamento é fundamental bem como a adoção de medidas como a avaliação prévia dos valores de HbA1c, de forma a compreender se estamos perante um paciente com os níveis glicémicos dentro dos parâmetros desejáveis e viáveis a este tipo de reabilitação.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

Abraham, C. M. (2014) 'A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Surface Coatings and Treatments', *The Open Dentistry Journal*, 8(1), pp. 50–55. doi: 10.2174/1874210601408010050.

Aguilar-Salvatierra, A. *et al.* (2015) 'Peri-implant evaluation of immediately loaded implants placed in esthetic zone in patients with diabetes mellitus type 2: A two-year study', *Clinical Oral Implants Research*, pp. 1–6. doi: 10.1111/clr.12552.

Ahmad, K. (2014) 'Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus', *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 34(2), pp. 234–237. doi: 10.1016/S0254-6272(14)60084-4.

Alam, U. *et al.* (2014) *General aspects of diabetes mellitus*. 1st edn, *Handbook of Clinical Neurology*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00015-1.

Albertini, M. *et al.* (2015) 'Advances in surfaces and osseointegration in implantology. Biomimetic surfaces', *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 20(3), pp. e316–e325. doi: 10.4317/medoral.20353.

Anselme, K. and Bigerelle, M. (2005) 'Topography effects of pure titanium substrates on human osteoblast long-term adhesion', *Acta Biomaterialia*, 1(2), pp. 211–222. doi: 10.1016/j.actbio.2004.11.009.

de Araújo Nobre, M. *et al.* (2016) 'Dental implants in diabetic patients: retrospective cohort study reporting on implant survival and risk indicators for excessive marginal bone loss at 5 years', *Journal of Oral Rehabilitation*, 43(11), pp. 863–870. doi: 10.1111/joor.12435.

Ashwal, E. and Hod, M. (2015) 'Gestational diabetes mellitus: Where are we now?', *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V., 451, pp. 14–20. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.021.

Association, A. D. (2011) 'Diagnosis and classification of diabetes mellitus', *Diabetes Care*, 34(SUPPL.1), pp. 62–69. doi: 10.2337/dc11-S062.

Başarır, K. *et al.* (2009) 'Osseointegration in arthroplasty: Can simvastatin promote bone response to implants?', *International Orthopaedics*, 33(3), pp. 855–859. doi: 10.1007/s00264-007-0490-y.

Berglundh, T. *et al.* (2003) 'De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants.', *Clinical oral implants research*, 14(3), pp. 251–262. doi: 10.1034/j.1600-0501.2003.00972.x.

Blanes, R. J. *et al.* (2007) 'A 10-year prospective study of ITI dental implants placed in the posterior region. I: Clinical and radiographic results', *Clinical Oral Implants Research*, 18(6), pp. 699–706. doi: 10.1111/j.1600-0501.2006.01306.x.

Bosshardt, D. D. *et al.* (2011) 'The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man', *Clinical Oral Implants Research*, 22(4), pp. 357–364. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.02107.x.

Brenza, H. L. and DeLuca, H. F. (2000) 'Regulation of 25-hydroxyvitamin D31 $\alpha$ -hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3', *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 381(1), pp. 143–152. doi: 10.1006/abbi.2000.1970.

Charnogursky, G., Lee, H. and Lopez, N. (2014) *Diabetic neuropathy*. 1st edn, *Handbook of Clinical Neurology*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00051-6.

Chen, H. *et al.* (2013) 'Smoking, Radiotherapy, Diabetes and Osteoporosis as Risk Factors for Dental Implant Failure: A Meta-Analysis', *PLoS ONE*, 8(8). doi: 10.1371/journal.pone.0071955.

Das, S. and Crockett, J. C. (2013) 'Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment', *Drug design, development and therapy*, 7, pp. 435–448. doi: 10.2147/DDDT.S31504.

Degidi, M. *et al.* (2003) 'Histologic analysis of clinically retrieved immediately loaded titanium implants: A report of 11 cases', *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 5(2), pp. 89–94. doi: 10.1111/j.1708-8208.2003.tb00189.x.

Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M. and Schootman, M. (2008) 'Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications', *Physical Therapy*, 88(11), pp. 1254–1264. Available at: <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20080020>.

Donos, N. and Calciolari, E. (2014) 'Dental implants in patients affected by systemic diseases', *British Dental Journal*. Nature Publishing Group, 217(8), pp. 425–430. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.911.

Dubey, R., Gupta, D. and Singh, A. (2013) 'Dental implant survival in diabetic patients; review and recommendations', *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 4(2), pp. 142–150. doi: 10.4103/0975-5950.127642.

Elias, C. N. and Meirelles, L. (2010) 'Improving osseointegration of dental implants Improving osseointegration of dental implants', 7(March 2010), pp. 241–256. doi: 10.1586/erd.09.74.

Erdogan, Ö. *et al.* (2015) 'A clinical prospective study on alveolar bone augmentation and dental implant success in patients with type 2 diabetes', *Clinical Oral Implants Research*, 26(11), pp. 1267–1275. doi: 10.1111/clr.12450.

Esquivel-upshaw, J. *et al.* (2016) 'HHS Public Access'.

de Ferranti, S. D. *et al.* (2014) *Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*, *Circulation*. doi: 10.1161/CIR.0000000000000034.

Forbes, J. M. and Cooper, M. E. (2013) 'Mechanisms of Diabetic Complications', *Physiological Reviews*, 93(1), pp. 137–188. doi: 10.1152/physrev.00045.2011.

Gaviria, L. *et al.* (2014) 'Current trends in dental implants', *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 40(2), pp. 50–60. doi: 10.5125/jkaoms.2014.40.2.50.

Gómez-Moreno, G. *et al.* (2014) 'Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus patients: A 3-year study', *Clinical Oral Implants Research*, 26(9), pp. 1–5. doi: 10.1111/clr.12391.

Greenberg, A. M. (2015) 'Dental Implants and Evolving Discipline', *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. Elsevier Inc, 27(2), pp. ix–x. doi: 10.1016/j.coms.2015.03.001.

Insua, A. *et al.* (2017) 'Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss', *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 105(7), pp. 1–38. doi: 10.1002/jbm.a.36060.

Javed, F. and Romanos, G. E. (2009) 'Impact of Diabetes Mellitus and Glycemic Control on the Osseointegration of Dental Implants: A Systematic Literature Review', *Journal of Periodontology*, 80(11), pp. 1719–1730. doi: 10.1902/jop.2009.090283.

Judas, F. *et al.* (2012) 'Estrutura E Dinâmica Do Tecido Ósseo', *Cerâmica*, pp. 1–51.

Katyayan, P. A., Katyayan, M. and Shah, R. J. (2013) 'Rehabilitative considerations for dental implants in the diabetic patient', *Journal of Indian Prosthodontist Society*, 13(3), pp. 175–183. doi: 10.1007/s13191-012-0207-9.

Khan, S. N. *et al.* (2005) 'Use of osteopromotive growth factors, demineralized bone matrix, and ceramics to enhance spinal fusion.', *The Journal of the American*

*Academy of Orthopaedic Surgeons*, 13(2), pp. 129–137. doi: 10.5435/00124635-200503000-00006.

Kular, J. *et al.* (2012) ‘An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level’, *Clinical Biochemistry*, 45(12), pp. 863–873. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.021.

Leite, R. S., Marlow, N. M. and Fernandes, J. K. (2013) ‘Oral health and type 2 diabetes’, *American Journal of the Medical Sciences*. Elsevier Masson SAS, 345(4), pp. 271–273. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31828bdeedf.

Li, B. *et al.* (2011) ‘Bisphosphonates, specific inhibitors of osteoclast function and a class of drugs for osteoporosis therapy’, *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(5), pp. 1229–1242. doi: 10.1002/jcb.23049.

Ma, B. *et al.* (2008) ‘The effect of simvastatin on bone formation and ceramic resorption in a peri-implant defect model’, *Acta Biomaterialia*, 4(1), pp. 149–155. doi: 10.1016/j.actbio.2007.05.004.

Marchand, F. *et al.* (2012) ‘Dental implants and diabetes: Conditions for success’, *Diabetes and Metabolism*. Elsevier Masson SAS, 38(1), pp. 14–19. doi: 10.1016/j.diabet.2011.10.002.

Mavrogenis, A. F. *et al.* (2009) ‘Biology of implant osseointegration’, *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 9(2), pp. 61–71. doi: 10.1016/j.joms.2007.05.013.

Mellado-Valero, A. *et al.* (2007) ‘Effects of diabetes on the osseointegration of dental implants.’, *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 12(1).

Misch, C. E. (2005). Bone Density: A Key Determinant for Clinical Success. In Misch, C. E. (Ed.), *Dental Implants Prosthetics* (pp 130-135). Saint Louis, EUA:

Mosby, Inc.

Misch, C. E. and Misch, C. E. (2014) 'Generic root form component terminology', *Dental Implant Prosthetics*, 2, pp. 32–52.

Moraschini, V., Barboza, E. S. P. and Peixoto, G. A. (2016) 'The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis', *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. International Association of Oral and Maxillofacial Surgery, 45(10), pp. 1237–1245. doi: 10.1016/j.ijom.2016.05.019.

Morris, H. F., Ochi, S. and Winkler, S. (2000) 'Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months.', *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 5, pp. 157–165. doi: 10.1902/annals.2000.5.1.157.

Nascimento, G. G. *et al.* (2018) 'Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies', *Acta Diabetologica*. Springer Milan. doi: 10.1007/s00592-018-1120-4.

Nathan, D. M. (2015) 'Diabetes', *Jama*, 314(10), p. 1052. doi: 10.1001/jama.2015.9536.

Naujokat, H., Kunzendorf, B. and Wiltfang, J. (2016) 'Dental implants and diabetes mellitus—a systematic review', *International Journal of Implant Dentistry*. International Journal of Implant Dentistry, 2(1), p. 5. doi: 10.1186/s40729-016-0038-2.

Negrato, C. and Tarzia, O. (2010) 'Buccal alterations in diabetes mellitus', *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 2(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/1758-5996-2-3.

Oates, T. W. *et al.* (2011) 'A critical review of diabetes, glycemic control, and dental implant therapy', *Clinical Oral Implants Research*, 24(2), pp. 117–127. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02374.x.

Oates, T. W. *et al.* (2014) 'The effects of elevated hemoglobin A1c in patients with type 2 diabetes mellitus on dental implants: Survival and stability at one year', *Journal of the American Dental Association*, 145(12), pp. 1218–1226. doi: 10.14219/jada.2014.93.

Raggatt, L. J. and Partridge, N. C. (2010) 'Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling', *Journal of Biological Chemistry*, 285(33), pp. 25103–25108. doi: 10.1074/jbc.R109.041087.

Ribeiro-Rotta, R. F. *et al.* (2014) 'Bone tissue microarchitectural characteristics at dental implant sites part 2: Correlation with bone classification and primary stability', *Clinical Oral Implants Research*, 25(2), pp. 47–53. doi: 10.1111/clr.12046.

Schmidt, A. M. (2014) 'Recent highlights of ATVB: Diabetes mellitus', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(5), pp. 954–958. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303522.

Terheyden, H. *et al.* (2011) 'Osseointegration - communication of cells', *Clinical Oral Implants Research*, 23(10), pp. 1127–1135. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02327.x.

Turkyilmaz, I. (2010) 'One-year clinical outcome of dental implants placed in patients with type 2 diabetes mellitus: A case series', *Implant Dentistry*, 19(4), pp. 323–329. doi: 10.1097/ID.0b013e3181e40366.

Vilahur, G. (2018) 'Red Blood Cells Deserve Attention in Patients With Type 2 Diabetes\*', *Journal of the American College of Cardiology*, 72(7), pp. 781–783. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.053.

Vinik, A. I. *et al.* (2013) 'Diabetic Neuropathy', *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Elsevier Inc, 42(4), pp. 747–787. doi: 10.1016/j.ecl.2013.06.001.

Xiao, W. *et al.* (2016) ‘Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling’, 18, pp. 9–16. doi: 10.1159/000351895.

Al Zahrani, S. and Al Mutairi, A. A. (2018) ‘Stability and bone loss around submerged and non-submerged implants in diabetic and non-diabetic patients: a 7-year follow-up.’, *Brazilian oral research*, 32, p. e57. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0057.