



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**VIABILIDADE NA REABILITAÇÃO COM IMPLANTES EM
PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

Trabalho submetido por

Inês Ramos Várzea Hipólito de Aguiar

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**VIABILIDADE NA REABILITAÇÃO COM IMPLANTES EM
PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

Trabalho submetido por

Inês Ramos Várzea Hipólito de Aguiar

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutor Vítor José Glaziou Tavares

Setembro de 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor Vítor José Glaziou Tavares pelo tempo e dedicação disponibilizados para me orientar na realização desta monografia.

À minha família e em especial os meus, pais, irmãs e avós por acreditarem sempre em mim e me apoiarem incondicionalmente em todos os desafios da minha vida e por sempre me terem proporcionado todas as condições necessárias à realização dos meus sonhos.

Ao meu namorado, por todo o carinho e motivação nos momentos mais difíceis.

Às novas e grandes amigas que nasceram neste mestrado, com quem tive a sorte de partilhar momentos marcantes nos últimos anos.

RESUMO

A diabetes *mellitus* representa uma doença endócrina com múltiplas consequências para o corpo humano que incluem complicações sistêmicas assim como na cavidade oral.

O presente trabalho faz uma análise das implicações desta doença no organismo humano, procurando investigar as condicionantes de que se revestem para o médico dentista na colocação de implantes em doentes diabéticos tipo 2.

Teve-se como metodologia para a realização do presente trabalho a revisão bibliográfica de artigos cujo objeto de estudo era a diabetes e as suas implicações na reabilitação oral com implantes dentários apresentando como conclusões que, apesar da diabetes ter consequências na cicatrização óssea e osteointegração, é um método de reabilitação viável em diabéticos tipo 2.

Deste modo é fundamental a compreensão e consciência da fisiopatologia e manifestações relacionadas com a diabetes *mellitus* por parte dos médicos dentistas para otimizar o tratamento em doentes diabéticos.

Palavras-Chave: Diabetes *Mellitus* tipo 2, Saúde Oral, Implantes Dentários, Perda óssea alveolar.

ABSTRAT

Diabetes mellitus represents an endocrine disease with multiple consequences for the human body, including systemic complications as well as in the oral cavity.

The present study analyzes the implications of this disease on the human body, seeking to investigate the constraints for the dentist when placing implants in type 2 diabetic patients.

The methodology used for this study was a bibliographic review of articles whose object of study was diabetes and its implications in oral rehabilitation with dental implants, presenting as conclusions that, although diabetes has consequences in bone healing and osseointegration, it is a viable rehabilitation method in type 2 diabetics.

Thus, the understanding and awareness of the pathophysiology and manifestations related to diabetes mellitus by dentists is fundamental to optimize the treatment of diabetic patients.

Key Words: Diabetes *Mellitus* type 2, Oral Health, Dental Implants, alveolar bone loss.

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO.....	14
II – DESENVOLVIMENTO	15
1. Fisiopatologia da diabetes <i>mellitus</i>	15
1.1 Tipos de Diabetes	15
2. Homeostase da Glicose	17
2.1 Insulina e Glucagon.....	17
2.2 Incretinas	19
3. Epidemiologia	19
3.1 Diagnóstico	20
3.2 Fatores de risco e grupos de risco	21
3.3 Anamnese, exame clínico e exames complementares	21
3.4 Anestésicos Locais, Anti-inflamatórios e Profilaxia antibiótica	22
3.5 Terapêutica Farmacológica na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	22
4. Consequências da diabetes <i>mellitus</i> na Saúde	23
4.1 Complicações Agudas metabólicas	23
4.2 Complicações sistêmicas tardias	24
4.2.1 Anatomia vascular nas doenças cardiovasculares	24
4.2.2 Doença Microvascular	25
4.2.3 Doença Macrovascular	25
4.3 Stress Oxidativo	27

5. Consequências da diabetes <i>mellitus</i> na saúde oral	28
5.1 Cárie dentária	28
5.2 Disfunção salivar	29
5.3 Candidíase oral	30
5.4 Alteração do sabor	31
5.5 Halitose	31
5.6 Lesão periapical	32
5.7 Doença periodontal	32
6. Tecido ósseo	34
6.1 Tipos de osso nas várias localizações da cavidade oral	38
6.2 Resposta do tecido ósseo à colocação de implantes	40
7. Implantes	41
7.1 História da implantologia	42
7.2 Biocompatibilidade	43
7.3 Osteointegração	43
7.4 Estabilidade do implante	46
7.5 Fatores determinantes para a osteointegração	47
8. Viabilidade da reabilitação com implantes em diabéticos tipo 2.....	49
8.1 Influência da diabetes na osteointegração	49
8.2 Influência da diabetes Mellitus tipo 2 na patofisiologia da perda óssea peri- implantar	51

8.3 Implantes em doentes diabéticos tipo 2: fatores determinantes para o sucesso.	52
8.3.1 Antidiabéticos orais e o impacto na osteointegração	55
III. CONCLUSÃO	57
IV. BIBLIOGRAFIA	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da classificação da Diabetes <i>Mellitus</i> . Imagem Retirada de (Poretsky & Leonid, 2010).....	15
Figura 2 - Representação esquemática da Homeostase do metabolismo da Glicose. Imagem retirada de (IDF DIABETES ATLAS Table of Contents, 2013).....	17
Figura 3 - Patogénese da diabetes <i>mellitus</i> da doença periodontal. Imagem retirada de (Braga et al., 2009).....	33
Figura 4 - Representação histológica do tecido ósseo. Imagem retirada de- https://www.sanarmed.com/resumo-de-histologia-do-tecido-osseo-fisiologia-matriz-e- tipos)	36
Figura 5 - Classificação de Mish (1998). Imagem retirada de (Misch, 2005)	39
Figura 6 - Fatores que afetam a osteointegração. Imagem retirada de (Gaviria et al., 2014)	47
Figura 7 - Representação do mecanismo da perda óssea alveolar. Imagem retirada de (Wu et al., 2015)	51
Figura 8 - Estudos que satisfazem o critério de documentação de controlo glicémico. Imagem retirada de (Oates et al, 2013)	53

LISTA DE ABREVIATURAS

IDF: Federação internacional de diabetes

DM: Diabetes *Mellitus*

DMT2: Diabetes *Mellitus* tipo 2

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

GLP-1: *Glucagon-like peptide 1*

GIP: *Glucose-dependent insulinitropic peptide*

Met: Metformina

SU: Sulfonilureia

HbA1c: Hemoglobina Glicosada

AVC: Acidente Vascular Cerebral

DCV: Doenças Cardiovasculares

TNF- α : Fator tumoral- α

IL-6: Interleucina-6

BMUs: Unidades Multicelulares Básicas

NEFAs: Ácidos gordos em circulação

AGEs: Compostos que sofreram modificações pós-traducionais por causa de reações entre açúcares e grupos amino em proteínas e ácidos nucleicos

ROS: Espécies reativas de oxigênio

MSC: Células Estaminais Mesenquimais

AMPK: Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

TGF- β : fator de crescimento transformador beta

PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas

I - INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* é o termo utilizado para o grupo de desordens metabólicas cuja principal característica é a hiperglicemia crônica, que pode resultar quer da secreção deficiente de insulina, quer de uma deficiência no efeito da insulina ou de ambos. (Petersmann et al. 2019)

O número de pessoas com esta patologia quadruplicou nas últimas três décadas e é a nona causa de morte no Mundo, sendo que a Federação Internacional de Diabetes (IDF) estima que 90% dos pacientes com esta patologia tenham diabetes Tipo 2. A diabetes *mellitus* e as complicações que advêm dela representam uma ameaça global para a saúde. As razões para este aumento são várias e embora a genética possa determinar parcialmente a resposta de um indivíduo a certas mudanças, os principais fatores incluem o envelhecimento da população, o desenvolvimento económico, hábitos alimentares muito pouco saudáveis e estilos de vida sedentários. (Zheng, H. Ley & B. Hu, 2017)

As complicações desta patologia podem ser divididas em macrovasculares (doença cardiovascular) e microvasculares (como por exemplo, complicações renais, que afetam a retina ou o sistema nervoso). (Zheng, H. Ley & B. Hu, 2017)

As doenças sistémicas, tal como a diabetes, têm repercussões em vários órgãos e sistemas, sendo que podem afetar significativamente a vascularização da cavidade oral, fenómeno este que pode comprometer a remodelação óssea e consequentemente interferir no sucesso da reabilitação oral. (Ormianer et al., 2018)

Nos últimos anos, os implantes dentários têm se tornado um método importante e eficiente para a reabilitação de áreas edêntulas. A correta indicação deste procedimento deve considerar os vários fatores locais e sistémicos do paciente, incluir um planeamento do tratamento, o design, as características do implante e uma técnica cirúrgica adequada, para assim se assegurar o sucesso do procedimento. (Peled et al., 2003)

Pacientes com diabetes *mellitus* são mais suscetíveis de desenvolver complicações orais, tais como gengivite e periodontite, assim como um aumento da taxa de reabsorção óssea. (Li, Wang & Jin, 2020)

Deste modo, é de extrema importância em medicina dentária, conhecer as implicações que a hiperglicemia tem no metabolismo ósseo e os “*outcomes*” possíveis na reabilitação com implantes dentários em pacientes com esta patologia, de modo a apresentar um plano de tratamento eficiente. (Kohen et al., 2018)

O presente estudo tem como objetivo fornecer uma revisão narrativa sobre a Diabetes *Mellitus* Tipo 2, assim como os vários implantes e técnicas utilizadas em Medicina Dentária. Procurar-se-á investigar os possíveis riscos associados à reabilitação com implantes em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, porquanto requerem uma atenção especial do clínico durante todas as fases dos cuidados dentários, particularmente nos casos de reabilitação com implantes dentários.

II-DESENVOLVIMENTO

1. Fisiopatologia da diabetes *mellitus*

Qualquer ser humano, em condições fisiológicas ditas normais, está sujeito a variações na concentração plasmática de glicose, já que os teores tendem a aumentar após uma refeição (em consequência do aporte nutricional) diminuindo gradualmente durante o intervalo entre refeições.

É sabido que o ser humano dispõe de um complexo sistema de regulação, e contra regulação, tendo como base a atividade hormonal, as quais ao manterem uma concentração adequada de glicose, asseguram a homeostase do organismo.

Ao falhar esta regulação o organismo fica vulnerável ao desenvolvimento de diabetes *mellitus*, existindo vários tipos de acordo com o seu mecanismo de patogénese.

1.1 Tipos de diabetes *mellitus*

O diagnóstico de um tipo específico de diabetes, num determinado paciente, varia em função do momento em que é feito o diagnóstico o que significa que mais importante que classificar quanto ao tipo é compreender a etiologia da hiperglicémia e tratá-la com eficácia. Assim, podem considerar-se 4 tipos principais: Diabetes tipo 1, tipo 2, gestacional e outros tipos especiais. (Figura 1) (“Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,” 2014; Gross et al., 2002)

- I. Type 1 diabetes
 - A. Autoimmune
 - B. Idiopathic
- II. Type 2 diabetes
- III. Others
 - A. Genetic defects of β -cell function
 - B. Diseases of the exocrine pancreas
 - C. Endocrinopathies
 - D. Drug or chemical induced
 - E. Infections
 - F. Other immune-mediated (uncommon)
 - G. Other specific genetic syndromes associated with diabetes
- IV. Gestational diabetes

Figura 1 – Representação esquemática da classificação da Diabetes *Mellitus*. Imagem retirada de (Poretsky & Leonid, 2010)

Diabetes tipo 1: Tem uma prevalência de 5 a 10% do total de casos, podendo ainda dividir-se em diabetes imunomediada, que é a mais comum, e em diabetes idiopática, menos usual, sendo que em ambos os casos ocorre destruição das células β do pâncreas. A forma autoimune é frequentemente encontrada em crianças e adolescentes sendo que a cetoacidose pode ser a primeira manifestação da doença. No adulto pode igualmente desenvolver-se, designando-se LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) sendo que, nesta circunstância, as células β vão retendo alguma atividade residual o que implica que os episódios de cetoacidose podem ser “mascarados” durante anos. Em ambas as situações ocorre uma destruição progressiva destas células, o que geralmente conduz a uma deficiência absoluta de insulina endógena. Já na forma idiopática a etiologia é desconhecida, sabendo-se no entanto que as etnias africana e asiática são as mais afetadas e estes doentes sofrem de cetoacidose episódica, exibindo défices de insulina variáveis mas sem desenvolverem um processo autoimune. (Calsolari et al., 2007; “Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,” 2014)

Diabetes tipo 2: Tem uma prevalência epidemiológica de cerca de 90 a 95%. É o tipo de diabetes mais comum no adulto, e desenvolve-se maioritariamente depois dos 40 anos, mas pode ocorrer mais cedo, principalmente em populações com elevada exposição aos factores de risco da doença. O seu diagnóstico é normalmente realizado quando são detetados valores de glicémia e glicosúria anormais, ou quando existem complicações físicas mais evidentes. A diabetes tipo 2 está habitualmente associada à história familiar, ao processo intrínseco de envelhecimento e a um estilo de vida pouco saudável, com a realização de pouco exercício físico, sedentarismo e obesidade associada, nomeadamente na região abdominal. Este tipo de diabetes caracteriza-se por envolver um mecanismo de resistência periférica à insulina, especialmente nas células musculares, pelo incremento de produção de glicose pelo fígado e por alterações na secreção pancreática de insulina. Registe-se que, inicialmente, os níveis de insulina no sangue são normais, ou ligeiramente elevados em jejum, mas, gradualmente, atingem concentrações elevadas, o que conduz a um progressivo comprometimento da funcionalidade das células β . Consequentemente a insulina começa a ser insuficiente, para a existência da normal absorção da glicose pelas células, e, alternativamente, inicia-se a síntese hepática de glicose, daqui resultando um aumento progressivo da sua concentração sanguínea. (Inzucchi et al., 2012)

Diabetes Gestacional: Define-se como sendo um grau variável de intolerância à glicose, que se inicia ou é detetada, especificamente, durante a gravidez. Habitualmente cessa espontaneamente no pós-parto, sendo que, no entanto, estas pacientes devem ser reavaliadas, no sentido de poder ser reclassificado o seu tipo de diabetes, uma vez que se considera que estão mais predispostas a desenvolver a diabetes tipo 2. (Karagiannis et al., 2010)

Outros tipos de Diabetes: São conhecidos e classificados outros tipos de diabetes entre os quais as devidas a anomalias genéticas da função das células β , designados por MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), doenças do pâncreas exócrino, diabetes induzida por fármacos e por infeções, entre outras menos comuns. (Paiva, 2001)

É sabido que no nosso País a prevalência da DM é de 12,4% entre os 20 e os 79 anos e verifica-se uma forte associação entre o aumento do número de casos e o envelhecimento da população. (M. M. Ferreira et al., 2014)

2. Homeostase da Glicose

2.1 Insulina e Glucagon

O mecanismo de homeostase da glicose depende da atividade de hormonas como a insulina, glucagon, catecolaminas e da atividade do sistema nervoso simpático. Para além destes fatores, existem outros com um papel importante na regulação da glicose plasmática tais como o cortisol, hormonas de crescimento, fatores nutricionais e atividade física. (Figura 2) (Romanciuc, 2017)

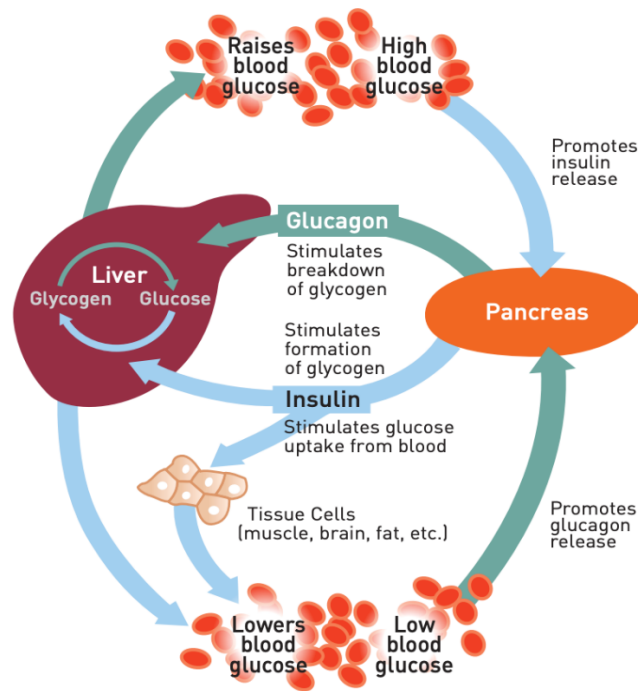


Figura 2 - Representação esquemática da Homeostase do metabolismo da Glicose. Imagem retirada de (IDF DIABETES ATLAS Table of Contents, 2013)

A insulina, molecularmente, é uma hormona peptídica, composta por 51 aminoácidos, produzida pelas células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas e tem como função o armazenamento de energia através de processos anabólicos sendo a principal responsável pela regulação do metabolismo da glicose. (Poretsky & Leonid, 2010)

Já o Glucagon, a hormona produzida no processo contra-regulatório, é secretada pelas células α dos ilhéus de Langerhans do pâncreas e estimula o catabolismo através da via da Glicogenólise e Gliconeogénese, fornecendo glicose aos tecidos, na ausência deste e atua exclusivamente no fígado.

Numa fase pós-prandial, em indivíduos saudáveis, existe um aumento dos níveis de glicose plasmática, levando à secreção de insulina e à inibição de secreção de glucagon. Através da ligação da insulina aos seus recetores no fígado, rins, tecido adiposo e músculo, ativa a cascata de proteínas quinases e proteínas reguladoras, IRS-1 e IRS-2, levando à supressão da libertação de glicose por parte do fígado e dos rins. (Poretsky & Leonid, 2010)

Existem 4 fatores responsáveis pela regulação da secreção de insulina: (Poretsky & Leonid, 2010)

- Concentração plasmática de nutrientes (glicose, aminoácidos e lípidos);
- Sistema Nervoso autônomo, que enerva os ilhéus de Langerhans;
- Sistema endócrino hormonal (Glucagon);
- Interação entre os ilhéus de Langerhans.

Em situações de hipoglicemia, a secreção de insulina é inibida e a secreção de glucagon aumentada assim como o nível de catecolaminas, hormonas de crescimento e cortisol, estimulando a libertação de glicose a partir de reservas hepáticas. Assim, o glucagon é secretado, liga-se aos seus recetores nos hepatócitos levando à inibição da Glicólise e à ativação de Glicogenólise hepática e da Gliconeogénese por forma a aumentar os níveis plasmáticos de glicose. (Poretsky & Leonid, 2010)

2.2 Incretinas

Outras hormonas com um papel de extrema importância no metabolismo da Glicose são as Incretinas. Produzidas no trato gastrointestinal, são libertadas para a circulação durante a absorção de nutrientes pelo trato gastrointestinal, levando ao aumento da produção da hormona insulina em função da concentração de glicose plasmática. (Romanciuc, 2017)

As duas incretinas com maior relevância são o GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e a GIP (*glucose-dependent insulintropic peptide*). Para além da secreção de insulina, a GLP-1 suprime a secreção de glucagon, aumenta a motilidade gastrointestinal, promove a proliferação de células β e diminui a apoptose celular sendo que os níveis desta hormona encontram-se diminuídos nos indivíduos com Diabetes *Mellitus* tipo 2. (Romanciuc, 2017)

3. Epidemiologia e aspetos clínicos da diabetes *Mellitus* tipo 2

O crescente aumento de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) tem-se tornado uma questão relevante para os sistemas de saúde em todo o mundo, com 1 em cada 11 pessoas diagnosticadas atualmente com diabetes *mellitus*, das quais

aproximadamente 90% têm DMT2. Existe uma forte associação entre a idade crescente e a DMT2, de tal forma que os indivíduos mais velhos (com mais de 65 anos) representam quase metade de todos os adultos diagnosticados com DMT2. A presença de comorbidades, o aumento da predisposição para eventos hipoglicémicos, a necessidade de cuidados individualizados e a falta de resistência aumentam ainda a complexidade da gestão da doença nos adultos mais velhos. (Bellary et al., 2021a)

A diabetes *mellitus* tipo 2, como já referido, é caracterizada por uma hiperglicemia, que resulta de uma progressiva disfunção das células β , combinada com vários graus de resistência à insulina. Estes dois mecanismos são geralmente acompanhados por outras perturbações glucoregulatórias, tais como o aumento da secreção de glucagon. (Chatterjee et al., 2017)

A resistência à insulina não explica, na sua plenitude, o desenvolvimento da DMT2 pois o pâncreas inicialmente consegue compensar através do aumento da secreção de insulina. Contudo, a hiperinsulinemia a longo prazo provoca um stress nas células β , que alteram a resposta aguda (primeira fase) da secreção de insulina a um estímulo glicémico e possivelmente prejudica a resposta tardia (segunda fase) da insulina. Assim, a secreção inadequada de insulina é um fator patogénico essencial para a maioria dos doentes com DMT2. (Bellary et al., 2021b; Poretzky & Leonid, 2010)

Na maioria dos casos, a DMT2 é clinicamente silenciosa sendo usualmente diagnosticada em exames analíticos de rotina ou inclusive no decurso de uma hospitalização por outra causa (Chatterjee et al., 2017)

3.1 Diagnóstico

De acordo com as normas atuais da Direção Geral da Saúde, o diagnóstico da diabetes *mellitus* é feito com bases nos seguintes critérios:

- A. Glicemia de Jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l);
- B. Sintomas clássicos mais a Glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l);
- C. ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose;
- D. Hemoglobina Glicosada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

Note-se que em doentes assintomáticos, o diagnóstico não deverá ser realizado tendo como critério num único valor anormal de glicemia em jejum ou de HbA1c, sendo que se deve efetuar uma segunda análise, após uma a duas semanas, para confirmação.

Embora seja recomendado utilizar um só parâmetro para o diagnóstico da diabetes refira-se que, se houver avaliação simultânea de glicemia de jejum e de HbA1c, e se ambos forem valores de diagnóstico, este fica confirmado, mas se um resultado for discordante, o parâmetro anormal deve ser repetido numa segunda análise.

3.2 Fatores de risco e grupos de risco

É comumente aceite que os fatores de risco da diabetes mellitus tipo 2 são a hereditariedade, excesso de peso, idade avançada, hipertensão arterial, sedentarismo, obesidade central (cintura abdominal >102 para homens e >88 cm para mulheres, medida na altura das cristas ilíacas). (Kalwat & Cobb, 2017; Nunes Carneiro Neto et al., 2012)

No que diz respeito aos grupos de risco da DMT2 fazem parte os indivíduos que apresentem fatores de risco, com mais de 45 anos, com antecedente familiar de diabetes tipo 1 e 2, com níveis de colesterol HDL $\leq 35\text{mg/dl}$ e/ou triglicéridos $\geq 150\text{ mg/dl}$. Igualmente estão incluídos os indivíduos com história de macrosomia ou diabetes gestacional, diagnóstico prévio de síndrome de ovários poliquísticos, doença cardiovascular, cerebrovascular ou vascular periférica definida. (Nunes Carneiro Neto et al., 2012)

3.3 Anamnese, exame clínico e exames complementares

Inicialmente, em doentes diabéticos deve ser feito uma anamnese criteriosa e assim ser investigado, entre muitos outros fatores, a idade e as características de aparecimento da diabetes, os padrões alimentares, histórico de peso, hábitos de atividade física, revisão dos regimes de tratamentos anteriores e resposta à terapia. (Costa et al., 2016)

No exame clínico deve realizar-se uma avaliação dos tecidos moles, preencher o periodontograma assim como a ficha dentária internacional. (Costa et al., 2016)

Para estes pacientes deve-se pedir a realização de alguns exames complementares tais como a hemoglobina glicosada e em casos de realização de cirurgias provas de coagulação. (Costa et al., 2016)

3.4 Anestésicos Locais, Anti-inflamatórios e profilaxia antibiótica

Estudos sobre o efeito da adrenalina na glicémia de pacientes diabéticos concluiu que a aplicação de anestésicos com este vasoconstritor foi segura para todos os doentes diabéticos contudo doentes descompensados são mais suscetíveis de entrarem em hiperglicemia devido ao efeito da adrenalina, uma vez, de acordo com estudos recentes, a adrenalina apresenta um efeito farmacológico apostado ao da insulina. (Costa et al., 2016; Nunes Carneiro Neto et al., 2012)

Alguns anti-inflamatórios não-esteróides podem entrar em competição com os fármacos hipoglicemiantes orais pelos mesmos locais de ligação com proteínas plasmáticas, descolando-as e impedindo a ligação destas, fenómeno que pode potenciar os hipoglicemiantes provocando quadros de hipoglicemia. Assim, quando existir necessidade por parte do médico dentista de prescrever anti-inflamatórios não-esteróides, deve, idealmente, colher uma opinião do médico assistente do doente. (Nunes Carneiro Neto et al., 2012)

A prescrição de antibióticos nestes doentes é semelhante em pacientes não diabéticos e em procedimentos de rotina não são necessários. (Costa et al., 2016)

3.5 Terapêutica Farmacológica na diabetes *mellitus* tipo 2

De acordo com as normas atuais da Direção- Geral da Saúde, a metformina (Met) é o antidiabético oral de primeira linha na terapêutica farmacológica da diabetes *mellitus* tipo 2 e deve ser acompanhado da adoção de medidas com visa à correção do estilo de vida (alimentação e exercício físico).

A junção de um fármaco adicional só deve ser feita após a adoção de medidas não farmacológicas, descritas anteriormente.

Em indivíduos intolerantes à metformina ou que apresentem contraindicação para o uso da mesma, deve ser prescrito Sulfonilureia (SU) (Glicazida ou Glimepirida Glipizida).

Em doentes com hiperglicemia marcadamente sintomática e/ou glicemias elevadas (300-350 mg/dl) ou HbA1c elevada (>10%), as normas da DGS referem que se deve iniciar terapêutica com insulina sendo que, depois da melhoria da situação metabólica, se pode reduzir parcial ou totalmente a insulina e iniciar antidiabéticos orais.

Assim, a utilização de insulina é considerada uma opção relevante no tratamento quando, como já mencionado, os doentes são marcadamente sintomáticos e/ou com glicémias altas e quando a terapêutica não farmacológica, associada aos antidiabéticos orais, não for suficiente para uma compensação metabólica.

4. Consequências da diabetes *mellitus* na saúde

A principal fonte de morbilidade e mortalidade no tipo 1 e 2 da diabetes é o impacto criado pela hiperglicemia em toda a área vascular. Os efeitos prejudiciais da hiperglicemia são classificados em dois tipos: complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia diabética e neuropatia e complicações macrovasculares, como AVC, doença da artéria coronária e doença arterial periférica. Outras complicações evidentes em pacientes diabéticos incluem depressão e disfunção erétil. (Halim & Halim, 2019)

As complicações agudas (metabólicas) e crónicas (sistémicas) da diabetes *mellitus* são as principais causas de internamentos hospitalares, incapacidade e morte prematura. (Halim & Halim, 2019)

4.1 Complicações Agudas metabólicas

São complicações a curto prazo tais como cetoacidose, característico do tipo 1, e coma hiperosmolar não cetónico, característico do tipo 2. O coma hiperosmolar não cetónico é predominante em pacientes idosos com DMT2 e os principais sintomas neurológicos são convulsões, letargia, alteração do estado mental e as características

proeminentes do estado incluem hipotensão ortostática e poliúria, consequência de uma deficiente ingestão de fluidos e insulina. A diurese osmótica (perda de água e eletrólitos pela urina devido ao aumento de produção de urina pelos rins, como tentativa de eliminar glicose em excesso no sangue) induzida pela hiperglicemia leva a um intenso esgotamento do volume intravascular. (Halim & Halim, 2019)

4.2 Complicações sistêmicas tardias

São referidas muitas vezes por complicações crônicas da diabetes *mellitus* e têm um grande impacto em vários órgãos sendo por isso responsáveis por se registarem elevados valores nas taxas morbidade e, inclusive, mortalidade. (Halim & Halim, 2019)

São categorizadas em complicações vasculares, sendo que estas também são divididas em microvasculares e macrovasculares, e complicações não vasculares.

As microvasculares incluem neuropatia, nefropatia, retinopatia, que estão associadas a lesões neurológicas, doenças renais e danos na visão, respetivamente, e são as causas comuns de doença renal crónica, cegueira irreversível e amputações das pernas.

As macrovasculares incluem complicações cerebrovasculares (AVC), doença da artéria coronária, doença vascular periférica e cardiomiopatia isquémica.

As hipóteses de um indivíduo desenvolver problemas cardiovasculares aumenta com a presença de diabetes.

As complicações não vasculares incluem disfunções sexuais, doenças de pele e gastroporose. (Halim & Halim, 2019)

4.2.1 Anatomia vascular nas doenças Cardiovasculares

O sistema vascular tem como principal função fornecer oxigénio e nutrientes aos tecidos. Todas as alterações funcionais consequentes da diabetes *mellitus* tipo 2 alteram o stress hemodinâmico sobre o coração e outros órgãos. (Strain & Paldánus, 2018)

A elastina e o colagénio são as principais proteínas estruturais das artérias elásticas e musculares e têm como função fornecer força mecânica à parede do vaso para a condução do sangue do coração aos órgãos periféricos. (Strain & Paldánus, 2018)

4.2.2 Doença Microvascular

A microcirculação é resultado de um complexo processo de angiogénese (formação de novos vasos sanguíneos) dos tecidos mesodérmicos que ocorre durante o desenvolvimento embrionário e durante a vida adulta. É constituída por uma rede de vasos sanguíneos, com uma dimensão $<150\mu\text{m}$ incluindo arteríolas, capilares e vênulas, responsável pela função primária da rede vascular e regulação da perfusão tecidual para troca de gases e remoção de resíduos metabólicos. (Strain & Paldánus, 2018)

A presença de complicações microvasculares aumenta o risco de problemas cardiovasculares em indivíduos com DMT2. (Petrie et al., 2018)

4.2.3 Doença Macrovascular

O aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) em pacientes com DMT2 começa na fase de pré-diabetes. A hiperglicemia, característica destes doentes, apresenta um papel relevante na patogénese da DCV. A aterosclerose, que na diabetes é acelerada, é o processo patológico primário associado à doença Cardiovascular, fazendo com que a diabetes *mellitus* tipo 2 aumente em cerca de duas vezes o risco de desenvolver DCV e apresentem piores resultados após uma síndrome coronária aguda e taxas mais elevadas de reinfarte e insuficiência cardíaca. (Petrie et al., 2018)

O excesso calórico faz com que os adipócitos (tanto em áreas subcutâneas como viscerais) estejam hipertrofiados, o que os torna mais suscetíveis à morte celular, sendo infiltrados por macrófagos que, em torno dos adipócitos mortos formam uma estrutura com uma aparência histológica em forma de coroa, derivada da expressão de citoquinas onde estão inclusos os fatores tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6). Estudos têm demonstrado que o início da resistência à insulina coincide com as alterações pro-inflamatórias anteriormente descritas. (Petrie et al., 2018)

Em adição, a hipertrofia dos adipócitos está associada a reservas maiores de triglicéridos, uma maior taxa lipolítica e um perfil lipídico aterogénico, o que faz com que haja um aumento da produção de leptina, diminuição da produção de adiponectina,

aumento dos níveis de ácidos gordos em circulação (NEFAs) e ativação de vias de stress oxidativo mitocondrial em células endoteliais vasculares. (Petrie et al., 2018)

Todas estas alterações proinflamatórias, e metabólicas consequentes da diabetes têm como consequência disfunção endotelial que se caracteriza pela alteração do equilíbrio fisiológico entre substâncias vasoconstritoras (endotelina e angiotensina II) e vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaciclina), entre outros fatores promotores e inibidores de crescimento; entre fatores pró-aterogénicos e antiaterogénicos e entre pro-coagulantes e anticoagulantes. Uma vez que a vasodilatação depende do endotélio, estes podem contribuir para o aumento da resistência à insulina, influenciando assim a chegada da glicose aos tecidos alvos. (Petrie et al., 2018)

Em adição a estas alterações funcionais, a associação da inflamação nos tecidos endoteliais e células musculares das paredes dos vasos causa uma proliferação celular, hipertrofia, remodelação e apoptose que por sua vez acelera a rutura do equilíbrio entre as proteínas da parede arterial, elastina e colagénio, que determinam a forma vascular. O endurecimento vascular leva ao incremento da pressão arterial, agravando a desta forma a denominada disfunção endotelial e a própria doença vascular. (Petrie et al., 2018)

A hiperglicemia acelera a produção de AGEs (compostos que sofreram modificações pós-traducionais por causa de reações entre açúcares e grupos amino em proteínas e ácidos nucleicos) que interferem na matriz extracelular dos vasos, contribuindo para os danos vasculares na diabetes ao mesmo tempo que estimulam a produção de ROS (espécies reativas de oxigénio). Estas, aumentam por sua vez a formação de AGEs. Recorde-se que os AGEs também são antigénicos, ou seja, também induzem respostas imunes. (Petrie et al., 2018)

Outro fator que também contribui para os danos vasculares provocados pela diabetes é o metilglioxal, um subproduto da glicose. (Petrie et al., 2018)

Os AGEs interagem com 2 tipos de recetores de superfície celular: (Petrie et al., 2018)

- Recetores necrófagos: removem e degradam as AGEs;
- Recetores de AGEs (RAGE): que provocam respostas específicas de sinalização celular na ligação de AGE.

O RAGE, é outro composto, que faz parte da família das Imunoglobulinas e liga-se a outros recetores para além das AGEs. Sinais AGE-RAGE, induzem a expressão de selectina (molécula de adesão vascular), de fator de crescimento endotelial vascular e de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α). A ativação destas vias de sinalização na diabetes é aumentada nas células musculares lisas, o que leva à fibrose vascular, calcificação, inflamação e danos vasculares. Todos estes processos são subjacentes à nefropatia diabética, retinopatia, neuropatia e DCV aterosclerótica. (Petrie et al., 2018)

4.3 Stress Oxidativo

O aumento de ROS (espécies reativas de oxigénio) vascular em resposta à hiperglicemia e acumulação de subprodutos de oxidação de lípidos, proteínas e ácidos nucleicos provoca um stress oxidativo. Os ROS ao interagirem com o DNA, estimulam inúmeras vias de sinalização redox, levando a inflamação, fibrose e danos vasculares. (Strain & Paldánus, 2018)

Adicionalmente, a hiperglicemia induz a ativação de proteínas Quinases C redox sensíveis, vias de polióis e hexosamina o que contribui mais ainda para a disfunção mitocondrial, stress oxidativo e do retículo endoplasmático criando dano celular. (Petrie et al., 2018)

O stress oxidativo também reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico (vasodilatador) e consequentemente disfunção endotelial. (Petrie et al., 2018)

Assim, o stress oxidativo provocado pela diabetes é responsabilidade de inúmeros processos tais como: respiração mitocondrial estimulada pela glicose, stress do retículo endoplasmático, ativação do sistema renina-angiotensina, bem como alteração (perda) diminuição da capacidade antioxidante vascular e ativação de isoformas Nox. (Petrie et al., 2018)

5. Consequências da diabetes *mellitus* na saúde oral

Ao nível da cavidade oral, a diabetes *mellitus* pode provocar alterações tais como: xerostomia, disgeusia, cáries (devido à alteração da dieta), alterações periodontais, incremento da suscetibilidade à infecção e também alterações quer ao nível da polpa dentária quer ao nível dos tecidos periapicais. (Aeeza Malik, 2015; Braga et al., 2009b; M. M. Ferreira et al., 2014; Petrie et al., 2018)

Desta forma considera-se que a diabetes *mellitus* é, assumidamente, um fator crítico para os tecidos orais uma vez que interfere na mediação de fatores inflamatórios bem como na alteração metabólica dos tecidos pulpares. Já quando existe instalação de processos patológicos, a presença da diabetes intensifica o processo de infecção. (M. M. Ferreira et al., 2014)

Detalhemos então algumas das mais relevantes alterações provocadas pela Diabetes na cavidade oral.

5.1 Cárie dentária

Reconhece-se que a prevalência da cárie dentária está a aumentar em todo o mundo, principalmente nos países desenvolvidos. Esta, como sabemos, é mediada pela presença de biofilme e por múltiplos fatores que contribuem para a desmineralização do dente. (Mohan et al., 2022)

Considera-se que os fatores de risco físicos e biológicos para cáries de esmalte e radiculares substanciam-se num fluxo e composição salivar inadequados, elevado número de bactérias cariogénicas, numa insuficiente exposição a flúor e recessão gengival, bem como em componentes imunológicos, não esquecendo a necessidade de cuidados de saúde especiais e fatores genéticos. (Aeeza Malik, 2015)

As cáries estão muito frequentemente relacionadas com aspetos que incluem uma higiene oral deficiente, maus hábitos alimentares (consumo frequente de hidratos de carbono refinados) e o uso de medicamentos orais ricos em açúcar. Devido ao fenómeno de hipossalivação, (uma vez que a saliva contém cálcio e fosfato que ajudam na remineralização do esmalte e componentes que ajudam no combate a bactérias cariogénicas), aos níveis de glicose salivar elevados, (consequência da deficiência de

insulina) e ao facto de terem um pH salivar mais baixo, os doentes diabéticos têm maior risco de desenvolver cáries dentárias. (Aeeza Malik, 2015; Sabharwal et al., 2021)

5.2 Disfunção salivar

A saliva tem um papel fundamental na saúde oral. Apresenta propriedades como a capacidade-tampão, anticorpos, ajuda a prevenir erosões e ulcerações da mucosa e interfere na remineralização dentária pelo que, quando a função salivar está diminuída, os indivíduos apresentam maior risco de desenvolver cáries e outros problemas. (Wiener et al., 2010)

Xerostomia é definido como sensação de boca seca, enquanto a hipossalivação é a diminuição da produção salivar. A disfunção salivar é o termo utilizado para qualquer alteração quantitativa e/ou qualitativa na produção salivar e pode incluir hipossalivação (hipossalivação), sialorreia (aumento) ou alteração da composição da saliva. Apesar de muitas vezes a xerostomia e hipossalivação estarem associadas, a xerostomia também pode estar presente em doentes com taxas normais de salivação assim como, doentes com taxas de salivação diminuídas nem sempre apresentam xerostomia. (Barbe, 2018)

A diminuição da secreção de saliva é uma das complicações mais usuais da DMT2. Esta é produzida por principalmente três glândulas salivares: parótida, sublingual e submandibular. (Sato et al., 2020)

Uma das causas possíveis para a hipossalivação em doentes diabéticos é a alteração do tamanho da glândula parótida, que podem crescer sem sintomas e, consequentemente, ocorre uma diminuição da produção de saliva. A redução do fluxo salivar pode ter várias consequências na cavidade oral nomeadamente: aumento da concentração de glicose no seio do fluxo salivar, aumento da proliferação de microrganismos patogénicos, halitose, candidíase oral, perda da capacidade de tamponamento, interferência na remineralização do esmalte e alteração do paladar. Mesmo em doentes diabéticos tipo 1 e 2 com níveis glicémicos controlados, podem sofrer alterações na composição e produção de saliva. (Negrato & Tarzia, 2010)

Em fases em que a doença está mais descontrolada, a xerostomia e a hipossalivação pioram porquanto a desidratação aumenta os gradientes osmóticos dos vasos sanguíneos em relação às glândulas salivares, diminuindo a secreção de saliva. (Prado & Furst Vaccarezza, 2013)

De acordo com o que foi mencionado nos parágrafos anteriores, existem estudos que indicam que doentes diabéticos apresentam um menor fluxo salivar em comparação com doentes não diabéticos, bem como enfatizam que assim com enfatizam que a diferença entre estes dois grupos (diabéticos e não diabéticos) não é significativa. (Mauri-Obradors et al., 2017)

5.3 Candidíase Oral

Os fungos são microorganismos que se encontram naturalmente na cavidade oral, sendo que *Candida Albicans* as mais prevalentes. A língua é o nicho ecológico com maior diversidade das espécies *Candida* (*C. Krusei*; *C. Glabrata*; *C. SPP*; *C. Albicans*, etc). (Negrato & Tarzia, 2010)

Alguns autores realçam que as infecções por *Candida Albicans* são favorecidas pela hiperglicemia e hipossalivação bem como por alterações na composição da saliva, por modificações em proteínas antimicrobianas como lactoperoxidase, lisozima e lactoferrina. (Mauri-Obradors et al., 2017; Negrato & Tarzia, 2010; Prado & Furst Vaccarezza, 2013)

Em pacientes polimedicados e portadores de prótese, a diabetes também pode favorecer a colonização oral por *Candida Albicans*, sendo que um nível de HbA1c superior a 12% apresenta uma forte componente preditiva de infecções bucais por fungos. (Negrato & Tarzia, 2010; Petrie et al., 2018)

Uma vez que a microcirculação nestes doentes pode ser afetada, levando a uma diminuição do aporte de oxigênio aos tecidos, pode contribuir para uma maior suscetibilidade para infecções orais. (Negrato & Tarzia, 2010)

5.4 Alteração do sabor

O paladar desempenha um papel de extrema importância na qualidade de vida dos indivíduos uma vez que influencia nas escolhas alimentares. Deste modo, a diminuição da sensibilidade gustativa, pode ter como consequência uma maior ingestão de sódio e açúcar por parte dos indivíduos, agravando o desenvolvimento de doenças como hipertensão e diabetes *mellitus* tipo 2. (Dias et al., 2016)

A percepção do gosto ocorre, recorde-se, nas papilas gustativas que são as células sensoriais primárias responsáveis pelo paladar, e também por reconhecer os gostos básicos: doce, azedo, salgado, amargo e umami. (Dias et al., 2016)

Estas alterações são geralmente associadas à redução do fluxo salivar, respiração bucal (que leva a uma secura da mucosa), baixa taxa de produção de gustina, deficiência de Zinco (que leva a uma diminuição da produção de gustina). A baixa salivação está associada a uma deficiência de produção de gustina, uma vez que esta amadurece as papilas gustativas, provocando alterações do paladar. (Negrato & Tarzia, 2010)

Após o controlo da glicémia, a resposta gustativa tende a normalizar. (Negrato & Tarzia, 2010)

5.5 Halitose

A halitose com um cheiro típico a fruta (cheiro cetónico), é um dos primeiros sinais de possível presença de diabetes, a que naturalmente o médico dentista deve estar atento. (Negrato & Tarzia, 2010)

De facto, ao poder resultar na produção excessiva de corpos cetónicos, os quais são expirados, produz um hálito adocicado muito característico. Isto, para além de a própria doença, por si só, poder causar secura da boca, aumentando a descamação celular e a produção de compostos sulfurados voláteis. (Dal Rio et al., 2007)

Galassetti menciona que em estados de hiperglicemia, doentes diabéticos tipo 1, evidenciaram níveis de ácidos gordos e de nitrato de metilo na corrente sanguínea,

potenciando o stress oxidativo e, conseqüentemente, um odor muito específico no seu hálito, o que poderá ser utilizado, indiretamente, para avaliar os níveis de glicose no sangue. (Negrato & Tarzia, 2010)

5.6 Lesão Periapical

Literatura indica que existe uma maior prevalência de lesões periapicais em doentes com diabetes mal controlada. A polpa dentária nestes doentes pode ter uma circulação colateral limitada, assim como uma resposta imunitária deficitária e por isso um maior risco de infecção e necrose pulpar. A hiperglicemia é um estímulo à reabsorção óssea, inibição da diferenciação osteoblástica e uma reduzida capacidade de recuperação óssea. (Mauri-Obradors et al., 2017)

López-López et al, no seu estudo com 50 doentes, concluiu que doentes adultos com DMT2 se encontram, significativamente, mais suscetíveis ao aumento da prevalência da periodontite apical e desta forma de uma necessidade de tratamentos endodônticos radiculares”. (M. M. Ferreira et al., 2014)

A diabetes *mellitus* pode, igualmente, constituir-se como agente modificador da periodontite apical, sendo que os pacientes diabéticos estão mais propensos a desenvolver lesões periapicais do que indivíduos não afetados pela doença, de acordo com estudo desenvolvido na universidade da Flórida. (M. M. Ferreira et al., 2014)

5.7 Doença Periodontal

Alguns autores apontam a doença periodontal como a sexta complicação mais frequente da diabetes *mellitus*, devido às alterações da flora microbiana oral e variações micro e macrovasculares. (Almeida et al., 2006; Braga et al., 2009b; Correia et al., 2010)

A periodontite é, como é sabido, uma doença inflamatória dos tecidos de suporte do dente (gengiva, ligamento periodontal, osso alveolar e cimento radicular) que resulta da infecção por microrganismos periodonto-patogénicos, maioritariamente bactérias anaeróbias Gram negativos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*,

Porphyromonas gingivalis e *Tannerella forsythensis*. (Braga et al., 2009b; Brandão et al., 2011)

A relação fisiopatológica que existe entre DM e a periodontite é a presença de um estado de inflamação crônica exacerbado, devido à presença de citocinas pró-inflamatórias, bactérias e sub-produtos na doença periodontal. Estes penetram na circulação sistêmica e influenciam tecidos e órgãos à distância ao mesmo tempo que as citocinas pró-inflamatórias sistêmicas envolvidas na DM, se infiltram nos tecidos periodontais, agravando desta forma a condição destes, resultando numa relação bi-direcional. (Figura 3) (Correia et al., 2010)

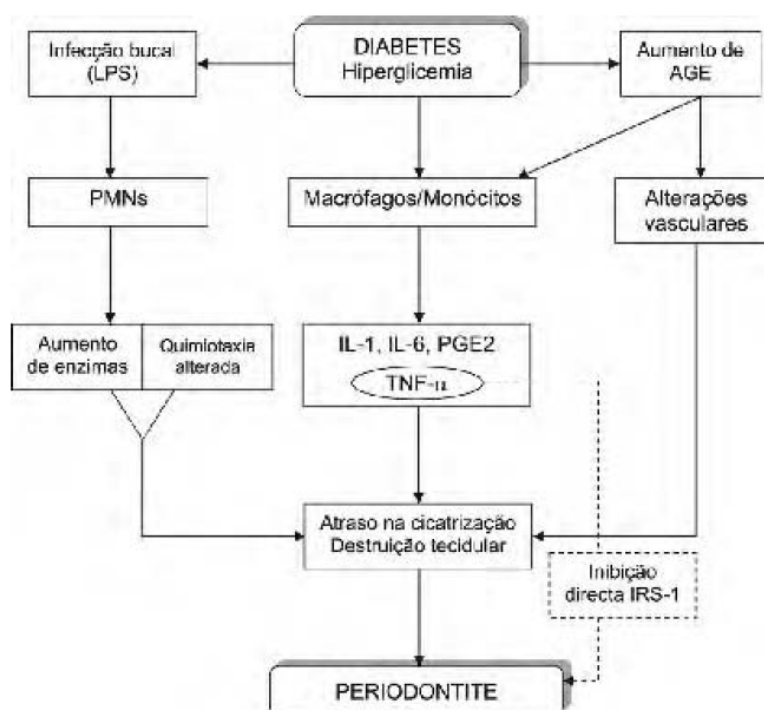


Figura 3- Patogênese da diabetes *mellitus* da doença periodontal. Imagem retirada de (Braga et al., 2009)

A hiperglicemia promove inúmeras alterações vasculares, que modificam a difusão de oxigênio, o transporte de nutrientes e células, resultando num desequilíbrio fisiológico e aumentando a suscetibilidade dos tecidos à doença periodontal. (Brandão et al., 2011)

Estudos indicam que doentes diabéticos do tipo 2 têm maior prevalência de periodontite que indivíduos não diabéticos e que, diabéticos mal controlados,

independentemente do tipo de diabetes em questão, apresentam uma situação de periodontite mais severa quando comparados com indivíduos não diabéticos assim como uma pior resposta ao tratamento periodontal. (Almeida et al., 2006; Prado & Furst Vaccarezza, 2013)

No que diz respeito ao impacto do tratamento periodontal no controlo metabólico da diabetes, parece existir uma possibilidade do tratamento periodontal, em doentes diabéticos, melhorar o controlo metabólico, principalmente em pacientes mal controlados. (Almeida et al., 2006)

Desta forma existem vários fatores que poderão influenciar a progressão e consequente severidade da doença periodontal em diabéticos, nomeadamente o tipo de diabetes, a ausência de controlo dos níveis glicémicos, a idade do doente, a microbiota oral, fatores genéticos e alterações na resposta inflamatória, por ex. dependentes do metabolismo do colagénio e outras proteínas estruturais do tecido conjuntivo. (Brandão et al., 2011)

A correlação entre estas duas patologias permite evidenciar que os doentes diabéticos deverão ser sujeitos a um controlo mais rigoroso da saúde oral, para a prevenção e tratamento da doença periodontal. (Braga et al., 2009b)

Para além disso a DMT2 também se encontra relacionada com peri-implantite e perda óssea peri-implantar. (Chambrone & Palma, 2019)

6. Tecido ósseo

O tecido ósseo é uma componente biológica, constituída por células metabolicamente ativas e interligadas, por forma a formarem uma estrutura consistente, sendo uma estrutura metabolizada dinamicamente ao longo da vida. As matrizes ósseas antigas são sempre substituídas por matrizes recém-formadas. A este processo contínuo dá-se o nome de remodelação óssea (Nakamura, 2007).

Assim, o volume ósseo é mantido pelo equilíbrio da reabsorção óssea e da formação óssea. A capacidade de cicatrização do osso é influenciada por variados fatores como elementos bioquímicos, celulares e hormonais. (Kalfas, 2001)

O tecido ósseo é composto por: (Figura 4)

1. Matriz óssea

. Componente inorgânica:

- Constituída por íons de cálcio, fosfato, magnésio, citrato, sódio e bicarbonato. (Nakamura, 2007)

. Componente orgânica:

- Constituída por fibras de colagénio tipo I (95%), glicoproteínas e proteoglicanos. (Kalfas, 2001)
- A associação das fibras de colagénio tipo I com a hidroxiapatite confere a dureza e a resistência ao osso. (Kalfas, 2001)

2. Elementos celulares (encontrados em todas as superfícies ósseas não reabsorvíveis). (Figura 4) (Kalfas, 2001)

a) Osteócitos:

- Presentes dentro da matriz óssea;
- Devido aos elevados processos citoplasmáticos, apresentam uma grande superfície e julga-se que possam estar envolvidos no metabolismo ósseo. (Bottino, 2005)

b) Osteoblastos:

- São células que têm origem nas células precursoras ou “stem cells”. Sendo metabolicamente ativas. Secretam uma matriz orgânica não mineralizada – osteóides- que ao passarem por um processo de mineralização dão rigidez e consistência ao osso.
- Possuem propriedades de síntese e secreção de proteoglicanos e glicoproteínas (que armazenam íons de cálcio e regulam o crescimento da hidroxiapatite, impedindo o excesso de calcificação). (Bottino, 2005)
- Participam na regulação e na reabsorção óssea por via da ativação dos osteoclastos (Bottino, 2005)

- Produzem citocinas e fatores de crescimento transformador β (TGF- β) (Bottino, 2005)

c) Osteoides:

- Constituem a matriz orgânica não mineralizada, a qual é produzida pelos osteoblastos sendo composta por 90% de colagénio tipo I e 10% de substância fundamental (proteínas não colagenosas, glicoproteínas, péptidos, proteoglicanos, hidratos de carbono e lípidos. (Bottino, 2005)

d) Osteoclastos

- São células gigantes multinucleadas (Bottino, 2005) que participam na remodelação/reabsorção óssea (Kalfas, 2001)

3. **Citoquinas e hormonas Osteotrópicas:** Têm responsabilidade na diferenciação e no exercício de funções pelas células ósseas. (Kalfas, 2001)

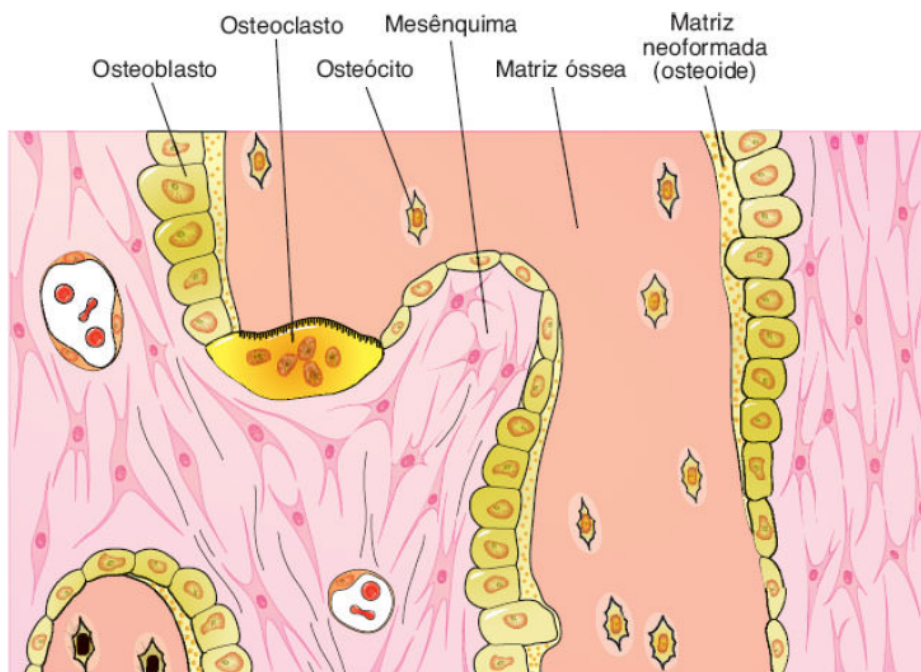


Figura 4: Representação histológica do tecido ósseo. (Retirado de- <https://www.sanarmed.com/resumo-de-histologia-do-tecido-osseo-fisiologia-matriz-e-tipos>)

Assim, o osso é constituído por 70% de componentes inorgânicos, 20% de componentes orgânicos (sendo que 90% é colagénio tipo I) e 10% de água. (Kalfas, 2001)

O osso apresenta duas camadas:

- **Periosteó ou superfície Externa:** membrana transparente, vascular, de tecido conjuntivo. Esta membrana recobre o osso mas não as superfícies articulares. A camada profunda do periosteó é formada por elementos celulares. (Bottino, 2005)

- **Endosteó ou Superfície Interna:** Camada única de células sem componente fibroso (Bottino, 2005)

Existem três tipos primários de osso: (Bottino, 2005; Kalfas, 2001; Nakamura, 2007)

1. **Tecido ósseo:**

- Encontrado durante o desenvolvimento embrionário, em processos de cicatrização óssea e estados patológicos (como por exemplo hiperparatiroidismo).

- É composto por feixes de colagénio, dispostos aleatoriamente, rodeados por osteoblastos.

2. **Ossó cortical:**

- Obtido a partir da remodelação de tecido ósseo.

- Constituído por uma unidade estrutural primária denominada por osteona ou sistema haversiano. Este sistema apresenta uma estrutura central, denominado canal haversiano, o qual é rodeado por lamelas, dispostas de forma concêntrica que conferem resistência às tensões mecânicas que o osso recebe.

- Horizontalmente, dispõem-se uns canais denominados canais de volkman que se ligam aos osteões adjacentes;

- Também pode ser denominada osso compacto ou lamelar.

3. **Ossó Esponjoso:**

- Encontrado entre as superfícies ósseas corticais, apresenta-se como uma rede na qual se encontram elementos hematopoiéticos e trabéculas ósseas.

- A sua remodelação é contínua e dá-se nas superfícies endosteas.

O metabolismo ósseo é regulado por fatores hormonais e locais. (Kalfas, 2001)

As principais hormonas que afetam o metabolismo ósseo são: (Kalfas, 2001)

-**Paratormona**: aumenta o fluxo de cálcio para a reserva de cálcio e mantém os níveis extracelulares de cálcio no organismo a um nível relativamente constante. Os osteoblastos são as únicas células ósseas que possuem recetores da hormona paratiróide. Esta hormona pode induzir alterações citoesqueléticas nos osteoblastos.

- **Vitamina D**: estimula as proteínas de ligação ao cálcio intestinal e renal e facilita o transporte do cálcio.

- **Calcitonina**: Hormona que inibe a atividade metabólica celular dependente do cálcio. A secreção desta hormona é realizada pelas células parafoliculares da glândula tiróide em resposta a um aumento agudo do nível plasmático de cálcio.

O metabolismo ósseo também é afetado por uma série de proteínas, ou fatores de crescimento, secretados por plaquetas, macrófagos e fibroblastos, que provocam a regeneração do osso e a sua vascularização, podendo induzir também as células mesenquimais, como fibroblastos e monócitos, a migrar, proliferar e diferenciarem-se em células ósseas. (Kalfas, 2001)

6.1 Tipos de Osso nas várias localizações da cavidade oral

Outro parâmetro fundamental que determina a osteointegração e, consequentemente, o sucesso da reabilitação com implantes é a análise óssea da área recetora do implante pois o tipo de osso e a sua arquitetura, têm significativa influência na capacidade de suportar diferentes cargas, às quais, tal como os dentes, também os implantes estão sujeitos. (Martins et al., 2011)

Apesar de Linkow (1970) e Lekholm e Zarb (1985) terem descrito classificações clássicas dos tipos ósseos, Misch (1990) descreveu, com base numa classificação de Lekholm e Zarb, quatro tipos ósseos, representados na Figura 5, tendo em conta a qualidade do tecido ósseo, sendo esta classificação a mais encontrada na implantologia. (Martins et al., 2011)

Esta pode ser encontrada na literatura como: (Maria & Correia, 1996; Monje et al., 2015)

- Tipo I:

- . Osso cortical denso (o que dificulta a irrigação sanguínea);
- . Tecido compacto e homogêneo;
- . Encontrado na região anterior da mandíbula.

- Tipo II:

- . Camada de cortical espessa;
- . Envolve a porção central de osso trabecular denso;
- . Encontrado na região posterior da mandíbula.

- Tipo III:

- . Camada de cortical óssea fina;
- . Engloba a área central de osso trabecular denso.
- . Encontrado na região anterior da maxila.

- Tipo IV:

- . Osso cortical fino (desvantajoso em relação à estabilidade primária);
- . Em volta de tecido ósseo de baixa densidade trabecular;
- . Resistência Reduzida;
- . Encontrado na região posterior da maxila.



Figura 5: Classificação de Misch (1998). D1 – Osso cortical denso; D2- osso cortical poroso denso e osso trabecular denso; D3- Osso cortical poroso e fino e osso trabecular fino; D4- osso cortical quase inexistente e osso trabecular fino que ocupa praticamente todo o volume do osso.

Imagem retirada de (Misch, 2005)

No que concerne à espessura óssea, quer na maxila com na mandíbula, existe um aumento no sentido vestibulo-lingual da região anterior para a posterior, e de cervical para apical. (M. C. Ferreira, 2010)

A espessura da cortical alveolar maxilar é, desta forma, semelhante nas tábuas ósseas vestibular e lingual, sendo que é menor na região posterior do que na anterior. Contudo, quando caminhamos para cervical, na região palatina, há um aumento da espessura, o que não se verifica na região vestibular. (M. C. Ferreira, 2010)

Porém, na mandíbula, verifica-se um aumento da cortical óssea da região anterior para posterior e de cervical para apical. (M. C. Ferreira, 2010)

Uma vez que para a implantologia é necessário uma boa estabilidade primária, com boa irrigação sanguínea para que o metabolismo local não seja prejudicado e promova a cicatrização e consequentemente a osteointegração, os tipos ósseos I e IV não são bons para a colocação de implantes. (Martins et al., 2011)

6.2 Resposta do tecido ósseo à colocação de implantes

Após a colocação de implantes, a resposta do tecido hospedeiro envolve variados eventos celulares e da matriz, resultando na aposição óssea ao biomaterial. (Bottino, 2005)

Durante a agressão do osso, na preparação do leito cirúrgico, há a promoção de uma hemorragia localizada com a formação de um coágulo sanguíneo, morte de células ósseas e, junto ao local onde foi colocado o implante, há destruição da matriz óssea. (Bottino, 2005)

O dano que o tecido ósseo sofre está intimamente relacionado com a quantidade de calor gerado pela broca e por este motivo, deve-se utilizar uma irrigação abundante durante todo o processo. (Bottino, 2005)

Com o início do reparo do osso, o coágulo, as células e a matriz óssea, são removidos por fagocitose. Junto ao leito preparado, o perióstio e o endóstio respondem com uma grande proliferação de fibroblastos e células osteoprogenitoras, formando um tecido celular em volta do implante. (Bottino, 2005)

Assim, existem dois tipos de processos: (Bottino, 2005)

- **Modelação:** Quando a aposição ou reabsorção óssea acontece ao nível do endósteo ou periósteo e por isso há uma alteração na forma.
- **Remodelação:** A remodelação óssea é um processo responsável pela reabsorção e formação óssea, necessária para reparar os ossos danificados para manter a homeostase mineral. É um processo altamente coordenado e requer as atividades coordenadas de inúmeros participantes celulares para assegurar que a reabsorção e a formação óssea ocorrem sequencialmente no mesmo local. (Raggatt & Partridge, 2010)

De seguida, o tecido celular formado passa a tecido ósseo imaturo, pois as células de tecido conjuntivo mudam para osteoblastos que iniciam a produção da matriz óssea, onde são utilizados iões de cálcio e fosfato. Deste modo, dá-se a cicatrização óssea em redor dos implantes. (Bottino, 2005)

Os implantes integram-se no osso através de três mecanismos: (Bottino, 2005)

1. **Osteocondução:** migração de células osteogênicas diferenciadas para a superfície do implante através de tecido conjuntivo temporário;
2. **Formação de osso novo:** mineralização da matriz que se encontra entre o osso e o implante, sobre a superfície do implante.
3. **Remodelamento ósseo:** ocorre em locais específicos para a criação de novo osso e assim formar a conexão entre osso e implante.

7. Implantes

Atualmente a implantologia destaca-se como um método moderno na reabilitação oral. Para além de ser o método mais moderno e atual, é também mais conservador, sem desgaste de dentes adjacentes quando comparado com outros tipos de reabilitação. Contudo, para que a implantologia tenha sucesso é fundamental que ocorra osteointegração (união física do implante com o osso recetor). Para o sucesso da osteointegração é necessário de, para além de um amplo conhecimento na área, uma anamnese criteriosa da saúde geral do paciente e seguir algumas regras antes, durante e após o procedimento cirúrgico. (Martins et al., 2011)

Os Implantes dentários são uma excelente escolha para a substituição de dentes em falta. Contudo, a indicação correta deste procedimento deve ter em conta inúmeros fatores locais e sistêmicos do paciente para que a osteointegração seja bem-sucedida. (Chambrone & Palma, 2019)

7.1 História da implantologia

Os implantes dentários surgiram há vários séculos, começando com as primeiras civilizações há mais de 2000 anos, na América do sul, do Norte e regiões do mediterrâneo e Ásia Central uma vez que estas civilizações utilizam conchas, pedras esculpidas, ossos e ouro para substituir dentes perdidos. (Gaviria et al., 2014b)

A implantologia moderna começou durante a Segunda Guerra Mundial, quando o Dr. Norman Goldberg pensou em restauração dentária com materiais usados para substituir outras partes do corpo e mais tarde, junto com o DR. Aaron Gershkoff, em 1948, produziram o primeiro implante bem sucedido, formando assim a base da implantologia. (Gaviria et al., 2014b)

Em 1957, o cirurgião Per-Ingvar Brånemark ao estudar a cicatrização e regeneração óssea, descobriu que o osso podia crescer em contacto com o titânio, aderindo a este. A este fenómeno o cirurgião chamou de “osteointegração”. Mais tarde, em 1965, colocou os primeiros implantes dentários de Titânio num paciente humano de 34 anos, que duraram mais de 40 anos. (Brånemark et al., 2001; Gaviria et al., 2014b; Karthik et al., 2013)

No século passado, os avanços nesta área focaram-se no estudo de materiais e técnicas com o objetivo de melhorar a qualidade de ancoragem e depois de 1980, os desenvolvimentos feitos têm sido focados nas restaurações estéticas.

A partir de 1992, as impresas de implantes dentários têm incorporado elementos cerâmicos aos implantes com o objetivo de melhorar a osteointegração.

Hoje em dia, por ano, são colocados cerca de 45 mil implantes, com uma taxa de sucesso de aproximadamente 95% e com complicações e riscos mínimos. (Gaviria et al., 2014b)

7.2 Biocompatibilidade

A biocompatibilidade de um material, com aplicações biológicas, diz respeito à inexistência de quaisquer reações adversas ao organismo.

Assim, se um material é biocompatível indica que este não apresenta toxicidade, não promove reações alérgicas, mutagénicas ou carcinogénicas e não influencia na fertilidade do paciente. (Bottino, 2005)

Assim, as propriedades desejáveis num implante sujeito a cargas estáticas e dinâmicas são: (Lemons, 2004)

- Biocompatibilidade;
- Capacidade de suportar e transferir cargas;
- Estabilidade de corpo e ser passível de esterilização;
- Cinética de superfície controlada;
- Indutividade e condutividade na cicatrização da região cirúrgica;
- Homeostase de tecidos peri- implantares;
- Longevidade “in situ”

O titânio e as suas ligas, por apresentarem resistência à corrosão e biocompatibilidade, são utilizados no fabrico de implantes dentários. (Bottino, 2005)

7.3 Osteointegração

O objetivo da reabilitação com implantes é restaurar a função e a estética dentro de uma biocompatibilidade aceitável. (Chang & Giannobile, 2012)

A formação e uma ligação estrutural e funcional direta entre o implante e os tecidos de suporte, é o critério utilizado para avaliar o sucesso a longo prazo. (Chang & Giannobile, 2012)

BRANEMARK definiu osteointegração como “uma conexão direta estrutural e funcional entre o tecido ósseo normal viável e o implante em função”. (Maria & Correia, 1996)

Do ponto de vista microscópico, a osteointegração representa uma relação direta entre o tecido ósseo e a superfície do implante, sem que haja interposição de tecido mole. Assim, para que haja osteointegração é necessário que o material permaneça imóvel e clinicamente assintomático e que se mantenha integrado ao tecido ósseo, após conexão da prótese e incidência de cargas oclusais. (Maria & Correia, 1996)

Este processo inclui vários mecanismos fisiológicos: (Terheyden et al., 2012)

1.Fase exsudativa

Esta, inicia-se com o trauma cirúrgico provocado aquando da colocação do implante. Desta forma ocorre a ativação das proteínas, dos fatores de crescimento e de diferenciação, armazenados na matriz óssea. A superfície do implante interage então com elementos aí presentes como sejam iões, água e proteínas (albumina, fibrina e globulinas) que fazem com que as células sejam capazes de aderir à superfície de titânio. Note-se que em locais lesados vascularmente, há a formação de agregados plaquetários, com finalidade de fechar as lesões, e a também formação de moléculas bioativas como a trombina, trombospondina e ADP. (Terheyden et al., 2012)

2. Fase Inflamatória

Tem início cerca de 10 minutos após a cirurgia e tem a duração de 48 horas. Inicia-se com a ativação de leucócitos e plaquetas que por sua vez libertam fatores de crescimento como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Na superfície do implante há a acoplação de células osteoprogenitoras através de integrinas (proteínas de superfície celular mediadoras de interações intercelulares e com a matriz extracelular) e a formação de uma rede de fibrina aderida à superfície do implante. A formação de nova matriz extracelular e a angiogénese dão início à fase proliferativa. (Terheyden et al., 2012)

3.Fase Proliferativa

Esta fase varia de dias a semanas, a angiogénese ocorre em 48/72 horas e é seguida pela granulação, cuja duração é de 3 semanas. A osteogénese tem a duração de 4 a 6 semanas. Durante 7 dias é formado tecido ósseo imaturo caracterizado por apresentar uma densidade mineral óssea baixa, osteócitos e pelas fibras de colagénio se apresentarem aleatoriamente orientadas. O contacto entre o implante e os contactos ósseos primários, permite uma estabilização do implante (estabilização primária) que assume um papel

determinante para o sucesso da osteointegração. Na fase final da osteointegração, na fase de remodelação, o tecido imaturo é substituído por osso lamelar denso. (Terheyden et al., 2012)

4.Fase de Remodelação

Um dos fatores essenciais nesta fase são os osteoclastos pois criam espaço para nova formação óssea e removem os contactos ósseos primários- implante.

Como mencionado anteriormente, nesta fase o tecido ósseo imaturo é substituído por tecido mais resistente, em que as fibras de colagénio se apresentam organizadas paralelamente, o osso lamelar.

Após a estabilidade primária, dá-se a estabilidade secundária, que depende em grande parte da formação deste osso na interface osso-implante. (Smeets et al., 2016)

A seguir à colocação do implante, é de extrema importância para a osteointegração, aguardar-se um período para a cicatrização óssea. O intervalo de espera é definido de acordo com o local onde foi colocado o implante sendo que, vários autores defendem na mandíbula, o tempo apropriado é no mínimo 4 meses, sendo que na maxila é 6 meses. Tal deve-se ao facto de osso maxilar ser mais poroso e disperso. (Martins et al., 2011)

O controlo das condições clínicas pós-cirúrgicas deve apresentar: (Martins et al., 2011)

- Ausência de dor à palpação, percussão ou função;
- Ter uma fixação rígida;
- Falta de mobilidade vertical e horizontal;
- Menos de 1,5mm de perda óssea marginal no primeiro ano;
- Menos de 0,1mm de perda óssea nos anos seguintes;
- Ausência de exsudado;
- Ausência de radiolucidez;
- Pouco ou nenhum sangramento.

7.4 Estabilidade do Implante

A estabilidade do implante é uma indicação indireta da osteointegração, e é uma medida da imobilidade clínica de um implante. (Atsumi et al., 2007)

Esta estabilidade ocorre em duas fases: (Atsumi et al., 2007)

1. Estabilidade Primária:

- . Deriva principalmente da ligação mecânica do implante com a cortical óssea.
- . A estabilidade primária é afetada pela:
 - Qualidade e quantidade óssea;
 - Técnica cirúrgica;
 - Características do implante como: geometria, comprimento, diâmetro e características da superfície.

2. Estabilidade Secundária:

- . Ligação mecânica do implante com o osso esponjoso;
- . Disponibiliza estabilidade biológica através da regeneração e remodelação óssea;
- . 4 semanas após a colocação do implante, esta estabilidade começa a aumentar;
- . É afetada pela:
 - Estabilidade Primária;
 - Regeneração e remodelação óssea;
 - Características da superfície do implante.

O grau de estabilidade do implante também depende da condição dos tecidos circundantes. (Atsumi et al., 2007)

A evolução radiográfica é um método não invasivo e que pode ser utilizado em qualquer altura do pós-operatório. A bitewing é o método radiográfico apropriado para se medir o nível ósseo da crista, um importante marcador do sucesso da reabilitação. (Atsumi et al., 2007)

Independentemente do tipo de implante, existe uma proporcionalidade direta entre o nível de preparação da superfície do implante e a velocidade de cicatrização circundante através do tecido ósseo maduro. (Ciocan et al., 2010)

7.5 Fatores determinantes para a osteointegração

A osteointegração é uma boa indicação do sucesso clínico dos implantes e depende de vários fatores: (Figura 6) (Maria & Correia, 1996)

1. Características relacionadas com o próprio implante:
 - a. Material usado;
 - b. Energia de Superfície;
 - c. Rugosidade da superfície;
2. Características ósseas da área onde vai ser inserido o implante;
3. Técnica cirúrgica que deve seguir um protocolo criterioso e rígido.

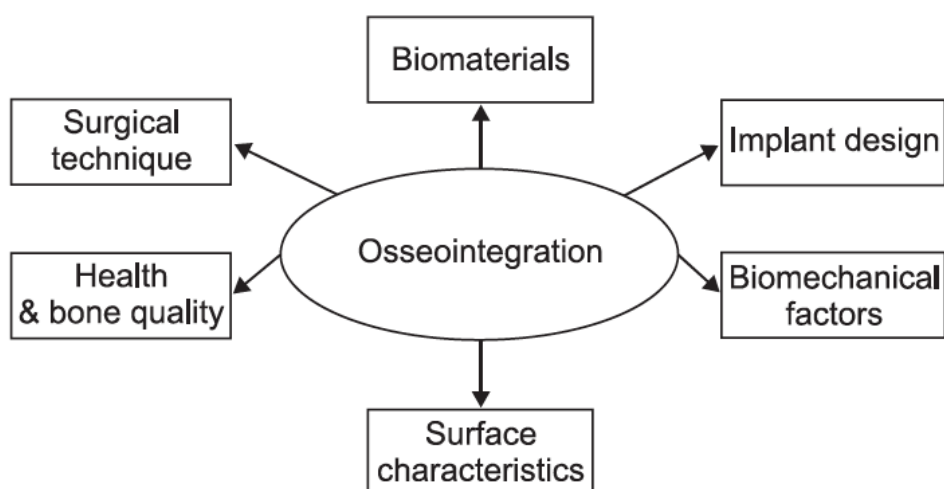


Figura 6: Fatores que afetam a osteointegração. Imagem retirada de (Gaviria et al., 2014)

1.a No que diz respeito às características do metal, o Titânio tem um baixo índice de dissolução no corpo humano, assim como uma tolerância pelo organismo e elevada resistência à corrosão, característica esta que é proporcionada pela sua grande estabilidade estrutural. A resistência à corrosão é conseguida pela alta reatividade do titânio com o ar atmosférico, água ou eletrólitos, produzindo uma camada de óxidos superficiais estável. Todas estas características, conferem ao titânio a biocompatibilidade necessária para adquirir um contacto íntimo e estável com o tecido ósseo. (Maria & Correia, 1996)

As características químicas da superfície do implante são fundamentais na adesão e migração das células. Assim, a adsorção das proteínas sobre uma superfície depende de variáveis tais como tempo, química e estrutura da superfície e função e concentração das proteínas em estudo. De ressaltar que os fenômenos de biointegração acontecem entre a área em neoformação do tecido ósseo e a camada mais superficial do implante. O revestimento de óxido de titânio tem uma carga elétrica compatível com as células

sanguíneas e a rugosidade superficial favorece a migração das células para as microranuras. (Maria & Correia, 1996)

1.b A tensão superficial está relacionada com a “molhabilidade”, capacidade de líquidos, como sangue e água, se aderirem ao substrato. Assim, maior molhabilidade permite um contacto maior entre o sangue e as microirregularidades superficiais do implante, permitindo assim a formação de fibras de colagénio e de calcificações em áreas mais próximas do implante. O Titânio apresenta valores de tensão superficial compatíveis com os requisitos biológicos. (Maria & Correia, 1996)

1.c A rugosidade Superficial cria microirregularidades que por sua vez são responsáveis pela indução do processo de cicatrização, o que facilita a movimentação das células para esta superfície. BUSER et al, em 1991 comparou vários tipos de rugosidade e chegou à conclusão que se superfícies mais rugosas obtinham melhores áreas de contacto do que superfícies lisas. (Maria & Correia, 1996)

As características da superfície do titânio podem ser alteradas de forma a criar microirregularidades superficiais através de variadas formas: (Maria & Correia, 1996)

- Recobrimento com hidroxiapatite;
- Aplicação de *spray* de plasma de titânio;
- Pela corrosão ácida controlada;
- Através da aplicação de jatos abrasivos.

2. Para além dos fatores já descritos, o contacto inicial entre o implante e o tecido mineralizado é aumentado pela qualidade e quantidade de tecido ósseo. (Maria & Correia, 1996)

3. Durante o procedimento cirúrgico, o controlo da temperatura deve ser feito, através do uso de brocas novas, cujo diâmetro aumente gradualmente, irrigação abundante com soro fisiológico e baixa velocidade (máximo 1600 rpm), com o objetivo de causar o menor dano possível ao tecido ósseo, proporcionando uma resposta tecidual máxima. (Maria & Correia, 1996)

De acordo com ADELL et al, em 1990, o procedimento cirúrgico deve respeitar alguns requisitos gerais:

- Condições de completa esterilização em sala cirúrgica totalmente equipada, evitando contaminação bacteriana da superfície do implante e no tecido ósseo;
- Técnicas padronizadas para a inserção dos implantes e colocação dos pilares correspondentes;
- Implantes e pilares de fabricação com características definidas e preparo para a eliminação de qualquer contaminante da superfície;
- Avaliação e preparo correto do paciente.

8. Viabilidade da reabilitação com implantes em diabéticos tipo 2

O sucesso em implantologia é conseguido através da correta avaliação e execução de vários aspetos durante o tratamento, uma vez que existem inúmeros fatores que podem interferir na osteointegração. (Martins et al., 2011)

A reabilitação com implantes em pacientes diabéticos gera alguma controvérsia uma vez que a *Diabetes Mellitus* está associada a um aumento da percentagem de reabsorção óssea e doença periodontal. (Erdogan et al., 2015)

8.1 Influência da Diabetes na Osteointegração

A hiperglicemia crónica característica dos doentes com DMT2 é um fator de risco de doenças peri-implantares pois aumenta a secreção de AGEs que ao interagirem com os seus recetores, RAGE, resultam na expressão de citocinas inflamatórias como a interleucina IL-6, IL-1 β e fator de necrose tumoral (TNF- α) no fluído crevicular, aumentando a inflamação oral e favorecendo a perda óssea em redor dos implantes e dentes. (Alasqah et al., 2018; Gómez-Moreno et al., 2015; Li et al., 2020)

A diabetes afeta também o metabolismo ósseo, podendo alterar o processo de osteointegração dos implantes, uma vez que causa uma redução de osteoblastos. Um dos mecanismos pelos quais isto acontece é pelo facto de aumentar a apoptose, uma vez que os AGEs induzem a redução do número de osteoblastos através da via da MAP quinase. (Wu et al., 2015b)

A formação de osso também é afetada pois a diabetes reduz a expressão de fatores de transcrição que regulam a diferenciação de osteoblastos e, para além disso, o recetor para AGEs, RAGE, é expresso em níveis mais elevados em doentes diabéticos. (Wu et al., 2015b)

A inflamação, presente nestes doentes, também tem efeitos sobre o osso. Níveis elevados de mediadores inflamatórios, principalmente TNF, é característico de doentes com DMT2, tal como visto anteriormente. Níveis aumentados de mediadores inflamatórios levam a uma diminuição da cicatrização óssea, uma vez que o TNF contribui para a apoptose das células ósseas. Para além disso, a inflamação, reduz a diferenciação de células estaminais mesenquimais (MSC), precursoras dos osteoblastos. (Alasqah et al., 2018; Wu et al., 2015b)

Assim, os níveis elevados de TNF e os efeitos dos AGEs interferem na produção de osteoblastos. (Alasqah et al., 2018; Wu et al., 2015b)

Para além disto, estudos indicam que a osteoclastogénese está aumentada em indivíduos com DM. O controlo deficitário da glicémia em doentes com DMT2 conduz ao aumento da reabsorção óssea. (Cabrera-Domínguez et al., 2020; Wu et al., 2015b)

Os níveis elevados de ROS mitocondriais, favorecem a diferenciação e função dos osteoclastos, mediados por RANK, assim como o aumento dos níveis de ácidos gordos, induz a osteoclastogénese através de níveis aumentados de TNF- α e os AGEs também aumentam a atividade dos osteoclastos. Todos estes mecanismos contribuem para a perda óssea alveolar. (Figura 7) (Wu et al., 2015b)

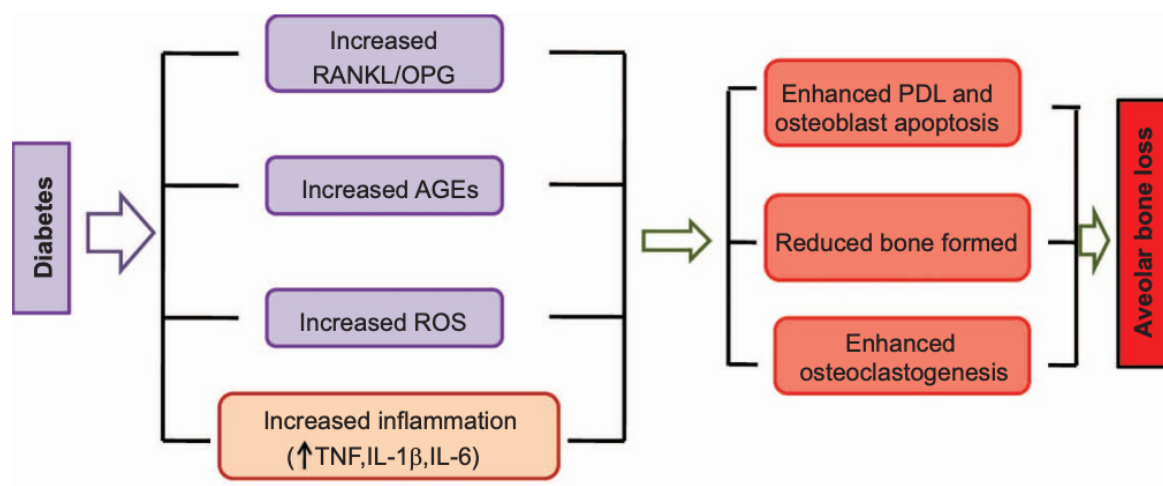


Figura 7: Representação do mecanismo da perda óssea alveolar. Imagem retirada de (Wu et al., 2015)

Em adição, as alterações na microvascularização associadas à DMT2, parecem comprometer a vascularização na zona, atrasando a cicatrização e facultando uma porta de entrada para a infecção peri-implantar dos tecidos moles. (Oates et al., 2013)

8.2 Influência da diabetes Mellitus tipo 2 na patofisiologia da perda óssea peri-implantar

O êxito a longo prazo dos implantes dentários resulta da manutenção do nível ósseo peri-implantar. Após a osteointegração, a perda de tecidos em torno dos implantes pode ser induzida por complicações biológicas, afetando assim o curso da reabilitação. (Erdogan et al., 2015)

A Peri-implantite é caracterizada por inflamação da mucosa e perda progressiva da estrutura óssea de suporte, cujo principal fator causador é a placa bacteriana, embora fatores de virulência microbiana aumentem a severidade da resposta inflamatória, exacerbada pelas citocinas libertadas pelas células imunitárias do hospedeiro. As bactérias envolvidas no aparecimento e progressão da peri-implantite incluem maioritariamente anaeróbios Gram-negativos, tais como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Clinicamente, pode ser detetada a inflamação dos tecidos moles por hemorragia à sondagem e a perda óssea pode ser medida por técnicas radiográficas. Para além disso, a presença de eritema, edema,

aumento da profundidade de sondagem e supuração, são também critérios de diagnóstico para peri-implantites. (Oates et al., 2013)

Peri-implantite pode ocorrer em qualquer altura durante a reabilitação com implantes e pode conduzir a resultados rápidos e não lineares. Deste modo é extremamente importante adotar medidas preventivas para reduzir a incidência desta complicação e assim aumentar as taxas de êxito e sobrevivência dos implantes dentários. (Oates et al., 2013)

Com base em literatura recente, pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 têm uma maior predisposição para desenvolver peri-implantite e perda óssea peri-implantar, predisposição esta que é influenciada pela hiperglicemia. (Peled et al., 2003)

Contudo, os resultados clínicos resultantes da reabilitação com implantes dentários em pacientes com DMT2 controlada é encorajador e apresenta vários benefícios psicossociais além de ser esteticamente e funcionalmente eficiente neste tipo de pacientes, particularmente em indivíduos em que a diabetes esteja controlada e que recebam cuidados dentários de rotina. (Chambrone & Palma, 2019b; Peled et al., 2003)

8.3 Implantes em doentes diabéticos tipo 2: fatores determinantes para o sucesso

O prognóstico reduzido em reabilitações com implantes em pacientes diabéticos e em procedimentos cirúrgicos associados a esta reabilitação está relacionado com os efeitos da DM nos processos de cicatrização. (Erdogan et al., 2015)

A percentagem de complicações é afetada por fatores como o tipo de diabetes, o estado glicémico e a duração da diabetes. (Erdogan et al., 2015)

De acordo com os critérios da ADA, os níveis de HbA1c devem estar abaixo de 7% para uma diabetes controlada. em casos de diabetes descontrolada, os níveis podem atingir os 20%. (Erdogan et al., 2015)

Habitualmente os estudos avaliam a taxa de sucesso apenas em pacientes com a diabetes controlada e excluem os pacientes com diabetes descontrolada, contudo, foram realizados alguns estudos em pacientes com diferentes estados glicémicos.

Dowell et al. estudou a taxa de sucesso e as complicações em pacientes com DMT2. (Figura 8). Agrupou pacientes de acordo com os seus níveis de HbA1c em: (Erdogan et al., 2015; Oates et al., 2013)

- Bem controlada (nível de HbA1c em 6%-8%)
- Moderadamente controlada (nível de HbA1c em 8.1%-10%)
- Má controlada (nível de HbA1c em >10%)

Reference	Study type	Follow-up time	Patient Population	# of patients	# of implants	Method for glycemic control assessment	Qualitative glycemic control
Dowell et al. 2007	Prospective cohort	4 m	ND T2D	10 ND25 T2D	11 ND39 T2D	HbA1c	ND Well Moderate Poor
Tawil et al. 2008	Prospective cohort	mean 42.4 m (1–12 y)	ND T2D	45 ND45 T2D	244 ND255 T2D	FPG HbA1c	ND Well Moderate Poor
Turkylmaz 2010	Prospective CS	1 y	T2D	10	23	HbA1c	All T2D Well Moderate

Quantitative glycemic control (HbA1c%)	# of patients	# of implants	# of patient experiencing failure (rate)	# of implants failed (rate)	Findings and conclusions of the study
<6	10	12	0 (0.0%)	0 (0%)	“...no evidence of diminished clinical success or significant early healing complications associated with implant therapy based on the glycemic control levels of patients with T2D.”
6.0–8.0	10	17	0 (0.0%)	0 (0%)	
8.1–10.0	12	17	0 (0.0%)	0 (0%)	
>10.0	3	4	0 (0.0%)	0 (0%)	
NR	45	244	NR	1 (0.4%)	“Well- to fairly well-controlled DM patients... had the same overall survival rates as controls...” “...6 of 7 failures occurred [within] first year...” Note: study did include immediate loading of some implants.
<7.0	22	103	NR	1 (1.0%)	
7.0–9.0	22	141	NR	5 (3.5%)	
> 9.0	1	11	NR	1 (9.1%)	
–	45	255	NR	7 (2.9%)	“HbA1c is the most important factor affecting implant complication rate.”
≤ 8.0	6	15	0 (0.0%)	0 (0%)	“...dental implant treatment can be offered to patients with well or moderately controlled T2D.”
8.1–10.0	4	8	0 (0.0%)	0 (0%)	

CS = case series; ND = non-diabetic; DM = diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes; NR = not reported
 ND = non-diabetic; DM = diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes; NR = not reported

Figura 8: Estudos que satisfazem o critério de documentação de controlo glicémico. Imagem retirada de (Oates et al, 2013)

Não houve diferenças entre estes grupos no que diz respeito ao sucesso da reabilitação e complicações associadas. (Oates et al., 2013)

Também, um estudo de Khandelwal et al. (2013) demonstrou clinicamente sucesso em pacientes com um mau controlo da diabetes (HbA1C > 7.5–11.4%). (Oates et al., 2013)

Estudos recentes relataram uma taxa de sucesso de implantes em pacientes diabéticos, principalmente tipo 2, de 86,3% (nos primeiros 24 meses de observação) a

100% (nos primeiros 12 meses), sendo que um controlo deficitário da diabetes (Hemoglobina glicosada > 8%) tem influência. (Schimmel et al., 2018)

Um estudo de Tawil et al. (2008) mostrou que existe uma correlação entre o nível de HbA1c e Peri-implantite e que a percentagem de insucessos aumenta em pacientes em que os níveis de HbA1c estão acima de 7%. (Erdogan et al., 2015; Oates et al., 2013)

As medidas pré-operatórias que garantem a osteointegração e ajudam a diminuir problemas na cicatrização do tecido gengival: (Gómez-Moreno et al., 2015; Romero et al., 2020)

- Controlo glicémico pré e pós cirúrgico;
- Profilaxia antibiótica antes da cirurgia;
- Bochechos com Clorhexidina 0,12% após cirurgia.

O controlo da glicémia é o principal fator a ter em consideração em doentes diabéticos. Existe uma relação direta entre o controlo da glicémia e o desenvolvimento de complicações vasculares. (Oates et al., 2013)

A hemoglobina glicosada, HbA1c, representa a percentagem de hemoglobina A1c glicosada em eritrócitos. Uma vez que este valor é com base no tempo médio de circulação de um glóbulo vermelho, que é cerca de 60 a 90 dias, reflete os níveis médios de glicose no sangue nos últimos 2/3 meses. (Oates et al., 2013)

Assim, conclui-se que a estabilidade do tecido peri-implantar e a manutenção da crista óssea são fatores de extrema importância para a sobrevivência e sucesso dos implantes e, apesar de alguns estudos referidos anteriormente não apresentarem diferenças relevantes no sucesso desta reabilitação em diabéticos, variados autores sugerem que hemoglobina glicosada é o fator que mais implicações tem no aumento da percentagem de complicações em reabilitações com implantes dentários. (Chen et al., 2013; Gómez-Moreno et al., 2015; Oates et al., 2013)

A densidade óssea é um aspeto crucial para o êxito da osteointegração. Estudos recentes demonstraram que a taxa de sucesso é maior na mandíbula, uma vez que há mais osso cortical, do que na maxila onde predomina osso trabecular. (Monje et al., 2015; Negrato & Tarzia, 2010)

8.3.1 Antidiabéticos orais e o impacto na osteointegração

Tal como descrito anteriormente, a metformina é o fármaco de primeira linha no tratamento da hiperglicemia da diabetes *mellitus* tipo 2. (Lin et al., 2020)

Estudos revelaram os efeitos benéficos da metformina na diferenciação osteoblástica e na formação óssea uma vez que é um ativador de AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato) e direta e indiretamente melhora o metabolismo celular, aumentando a produção de fatores osteogénicos. (Lin et al., 2020)

Para além disso, este fármaco diminui a produção de ROS e reverte os efeitos dos AGEs nas células osteoblásticas, impedindo assim as alterações provocadas pelo stress oxidativo nos vários tecidos e células incluindo os osteoblastos. (Lin et al., 2020)

Estudos sugerem que a metformina pode promover a formação de osso na superfície dos implantes uma vez que após a administração local de metformina, houve um aumento de marcadores ósseos. (Lin et al., 2020)

III- CONCLUSÃO

A diabetes *mellitus* tipo 2 leva a múltiplas complicações desde metabólicas e sistêmicas das quais, fazem parte as complicações macrovasculares e microvasculares bem como na cavidade oral, uma vez que interfere na mediação de fatores inflamatórios.

A diabetes afeta o metabolismo ósseo, causando uma redução dos osteoblastos e um aumento de osteoclastos, o que altera o processo de osteointegração, assim como, a cicatrização óssea que se encontra diminuída nestes doentes devido aos níveis elevados de mediadores inflamatórios.

Com base na literatura consultada, não há dados clínicos claros que sugiram um aumento da falha na reabilitação com implantes em pacientes diabéticos tipo 2 sendo que o fator que mais implicações tem no aumento da percentagem de complicações é a hemoglobina glicosada.

Assim sendo, com o potencial benéfico da reabilitação com implantes, estes são viáveis em indivíduos diabéticos.

É necessário uma vigilância rigorosa por parte dos médicos dentistas no que diz respeito às várias manifestações orais da diabetes para que assim seja possível um diagnóstico precoce.

IV- BIBLIOGRAFIA

- Aeeza Malik, M. M. (2015). Frequency of Dental Caries and Level of Risk among Type II Diabetics. *Dentistry*, 5(10). <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000334>
- Alasqah, M. N., Alrabiah, M., Al-Aali, K. A., Mokeem, S. A., Binmahfooz, A. M., ArRejaie, A. S., & Abduljabbar, T. (2018). Peri-implant soft tissue status and crestal bone levels around adjacent implants placed in patients with and without type-2 diabetes mellitus: 6 years follow-up results. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(4), 562–568. <https://doi.org/10.1111/cid.12617>
- Almeida, R. F., Pinho, M. M., Lima, C., Faria, I., Santos, P., & Bordalo, C. (2006). *DOSSIER SAUDE ORAL Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas*.
- Atsumi, M., Park, S.-H., & Wang, H.-L. (2007). *Methods Used to Assess Implant Stability: Current Status*. <https://www.researchgate.net/publication/5872473>
- Barbe, A. G. (2018). Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs and Aging*, 35(10), 877–885. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0588-5>
- Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J. E., & Bailey, C. J. (2021a). Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 17, Issue 9, pp. 534–548). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>
- Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J. E., & Bailey, C. J. (2021b). Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 17, Issue 9, pp. 534–548). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>
- Bottino, M. C. M. (2005). *ESTUDO DA OSTEOTEGRAÇÃO DA LIGA Ti-13Nb-13Zr OBTIDA POR METALURGIA DO PÓ COM DIFERENTES GRAUS DE*

POROSIDADE MARCO CÍCERO MARTINS BOTTINO Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear-Materials.

- Braga, S., Braga, D., & Soares, S. (2009a). Diabetes mellitus and periodontitis - A case in oral health. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 50(2), 111–117. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(09\)70111-6](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(09)70111-6)
- Braga, S., Braga, D., & Soares, S. (2009b). Diabetes mellitus and periodontitis - A case in oral health. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 50(2), 111–117. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(09\)70111-6](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(09)70111-6)
- Brandão, D. F. L. M. O., Paula Guimarães Silva, A., & Alexandre Moura Penteado, L. (2011). *Relação bidirecional entre a doença periodontal e a diabetes mellitus*. www.cro-pe.org.br
- Brånemark, R., Brånemark, P-I, Rydevik, B., & Myers, R. R. (2001). *Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review and the VA San Diego Healthcare System*.
- Cabrera-Domínguez, J. J., Castellanos-Cosano, L., Torres-Lagares, D., Pérez-Fierro, M., & Machuca-Portillo, G. (2020). Clinical performance of titanium-zirconium implants with a hydrophilic surface in patients with controlled type 2 diabetes mellitus: 2-year results from a prospective case-control clinical study. *Clinical Oral Investigations*, 24(7), 2477–2486. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03110-9>
- Calsolari, M. R., Rosário, Pedro W. S. do, Reis, J. S., Silva, S. C. da, & Purisch, S. (2007). Diabetes Auto-Imune Latente do Adulto ou Diabetes Mellito Tipo 2 Magro? revisão. In *Arq Bras Endocrinol Metab* (Vol. 52, Issue 2).
- Chambrone, L., & Palma, L. F. (2019a). Current status of dental implants survival and peri-implant bone loss in patients with uncontrolled type-2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 26(4), 219–222. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000482>

- Chambrone, L., & Palma, L. F. (2019b). Current status of dental implants survival and peri-implant bone loss in patients with uncontrolled type-2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 26(4), 219–222. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000482>
- Chang, P.-C., & Giannobile, W. v. (2012). *Functional Assessment of Dental Implant Osseointegration* (Vol. 32, Issue 5).
- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. In *The Lancet* (Vol. 389, Issue 10085, pp. 2239–2251). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
- Chen, H., Liu, N., Xu, X., Qu, X., & Lu, E. (2013). Smoking, Radiotherapy, Diabetes and Osteoporosis as Risk Factors for Dental Implant Failure: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071955>
- Ciocan, L. T., Miculescu, F., Miculescu, M., & Pătrașcu, I. (2010). Retrieval analysis on dental implants biointegration phases. In *Romanian Journal of Morphology and Embryology* (Vol. 51, Issue 1).
- Clarke, B. (2008). Normal bone anatomy and physiology. In *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN: Vol. 3 Suppl 3*. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>
- Correia, D., Alcoforado, G., & Mascarenhas, P. (2010). *Influência da Diabetes Mellitus no Desenvolvimento da Doença Periodontal*.
- Costa, R. M., Teixeira, L. G., Azoubel, E., Azoubel, M. C. F., & Azevedo, F. C. G. de. (2016). O Paciente Diabético na Clínica Odontológica: Diretrizes Para o Acolhimento e Atendimento. *Revista Brasileira de Ciências Da Saúde*, 20(4), 333–340. <https://doi.org/10.4034/rbcs.2016.20.04.11>
- Dal Rio, A. C. C., Nicola, E. M. D., & Teixeira, A. R. F. (2007). *Halitosis-an assessment protocol proposal*. <http://www.rborl.org.br/>

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2014). *Diabetes Care*, 37(SUPPL.1).
<https://doi.org/10.2337/dc14-S081>

Dias, V. R., Brazil, J. M., Almeida, J. A. R., Silva, C. D. S., & Milagres, M. P. (2016). Evaluation of the sensory perception of sweet taste in people with Diabetes Mellitus type 2. *Revista Da Rede de Enfermagem Do Nordeste*, 17(4), 483.
<https://doi.org/10.15253/2175-6783.2016000400007>

Erdogan, Ö., Uçar, Y., Tatli, U., Sert, M., Benlidayi, M. E., & Evlice, B. (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), 1267–1275.
<https://doi.org/10.1111/clr.12450>

Ferreira, M. C. (2010). *UNIVERSIDADE CIDADE DE SÃO PAULO CURSO DE MESTRADO EM ORTODONTIA AVALIAÇÃO DA ESPESSURA DAS TÁBUAS ÓSSEAS ALVEOLAR VESTIBULAR E LINGUAL DOS MAXILARES, POR MEIO DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE FEIXE CÔNICO (CONE BEAM)*.

Ferreira, M. M., Carrilho, E., & Carrilho, F. (2014). *Diabetes Mellitus e sua Influência no Sucesso do Tratamento Endodôntico: Um Estudo Clínico Retrospectivo Diabetes Mellitus and its Influence on the Success of Endodontic Treatment: A Retrospective Clinical Study*. www.actamedicaportuguesa.com

Gaviria, L., Salcido, J. P., Guda, T., & Ong, J. L. (2014a). Current trends in dental implants. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 40(2), 50. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2014.40.2.50>

Gaviria, L., Salcido, J. P., Guda, T., & Ong, J. L. (2014b). Current trends in dental implants. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 40(2), 50. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2014.40.2.50>

Gómez-Moreno, G., Aguilar-Salvatierra, A., Rubio Roldán, J., Guardia, J., Gargallo, J., & Calvo-Guirado, J. L. (2015). Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus

- patients: A 3-year study. *Clinical Oral Implants Research*, 26(9), 1031–1035.
<https://doi.org/10.1111/clr.12391>
- Gross, J. L., Silveiro, S., Camargo, J. L., & Azevedo, M. J. de. (2002). DM: Diagnóstico e Avaliação do Controle Glicêmico. In *Arq Bras Endocrinol Metab* (Vol. 46).
- Halim, M., & Halim, A. (2019). The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). In *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* (Vol. 13, Issue 2, pp. 1165–1172). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.040>
- IDF DIABETES ATLAS Table of contents*. (2013).
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. *Diabetes Care*, 35(6), 1364–1379. <https://doi.org/10.2337/dc12-0413>
- Kalfas, I. H. (2001). *Principles of bone healing*.
- Kalwat, M. A., & Cobb, M. H. (2017). Mechanisms of the amplifying pathway of insulin secretion in the β cell. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 179, pp. 17–30). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.003>
- Karagiannis, T., Bekiari, E., Manolopoulos K, Paletas K, & Tsapas A. (2010). Gestational diabetes mellitus: why screen and how to diagnose EDITORIAL. In *HIPPOKRATIA* (Vol. 14, Issue 3).
- Karthik, K., Sivakumar, Sivaraj, & Thangaswamy, V. (2013). Evaluation of implant success: A review of past and present concepts. In *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* (Vol. 5, Issue SUPPL.1). <https://doi.org/10.4103/0975-7406.113310>
- Lemons, J. E. (2004). *BIOMATERIALS, BIOMECHANICS, TISSUE HEALING, AND IMMEDIATE-FUNCTION DENTAL IMPLANTS* *Implants Function Biomaterials*

Biomechanics *Healing.* http://meridian.allenpress.com/joi/article-pdf/30/5/318/2033414/0712_1.pdf

- Li, C. X., Wang, F., & Jin, Z. L. (2020). A four-year prospective study of self-assembling nano-modified dental implants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Dental Sciences*, 15(3), 294–301. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.03.013>
- Lin, J., Xu, R., Shen, X., Jiang, H., & Du, S. (2020). Metformin promotes the osseointegration of titanium implants under osteoporotic conditions by regulating BMSCs autophagy, and osteogenic differentiation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 531(2), 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.06.146>
- Maria, S., & Correia, B. (1996). *SOBREVIVÊNCIA A CURTO PRAZO DE IMPLANTES OSSEOINTEGRADOS TRATADOS COM ATAQUE ÁCIDO DO SISTEMA NAPIO*.
- Martins, V., Bonilha, T., Mary FALCÓN-ANTENUCCI, R., Caroline Gonçalves VERRI, A., & Ramos VERRI, F. (2011). OSSEOINTEGRAÇÃO: ANÁLISE DE FATORES CLÍNICOS DE SUCESSO E INSUCESSO OSSEOINTEGRATION: ANALYSIS OF CLINICAL SUCCESS AND FAILURE FACTORS. In *Revista Odontológica de Araçatuba* (Vol. 32, Issue 1).
- Mauri-Obradors, E., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., Viñas, M., & López-López, J. (2017). Oral manifestations of diabetes mellitus. A systematic review. In *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* (Vol. 22, Issue 5, pp. e586–e594). Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal. <https://doi.org/10.4317/medoral.21655>
- 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.
- Mohan, D., Bhuvaneshwar, Y., Jeyaram, R. M., Saravanan, S., & Amutha, A. (2022). Dental caries and their relation to hba1c in adults with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Public Health*, 66(2), 206–209. https://doi.org/10.4103/ijph.ijph_1935_21

- Monje, A., Chan, H.-L., Galindo-Moreno, P., Elnayef, B., Suarez-Lopez del Amo, F., Wang, F., & Wang, H.-L. (2015). Alveolar Bone Architecture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*, 86(11), 1231–1248. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150263>
- Nakamura, H. (2007). Morphology, Function, and Differentiation of Bone Cells Correspondence to Dr. *Morphology of Bone Cells Journal of Hard Tissue Biology*, 16(1), 15–22.
- Negrato, C., & Tarzia, O. (2010). Buccal alterations in diabetes mellitus. In *Diabetology and Metabolic Syndrome* (Vol. 2, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-3>
- Nunes Carneiro Neto, J., Beltrame, M., Fátima Araújo Souza, I., Mascarenhas de Andrade, J., Araújo Lima da Silva, J., & Lino Quintela, K. (2012). *O paciente diabético e suas implicações para conduta odontológica Diabetic patient and their implications for dental practice*. www.gbpd.com.br
- Oates, T. W., Huynh-Ba, G., Vargas, A., Alexander, P., & Feine, J. (2013). A critical review of diabetes, glycemic control, and dental implant therapy. In *Clinical Oral Implants Research* (Vol. 24, Issue 2, pp. 117–127). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02374.x>
- Paiva, C. (2001). *Novos critérios de diagnóstico e classificação da diabetes mellitus New diagnostic and classification criteria for diabetes mellitus* (Vol. 7).
- Peled, M., Ardekian, L., Tagger-Green, N., Gutmacher, Z., & Machtei, E. E. (2003). Dental implants in patients with type 2 diabetes mellitus: A clinical study. *Implant Dentistry*, 12(2), 116–122. <https://doi.org/10.1097/01.ID.0000058307.79029.B1>
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. In *Canadian*

- Journal of Cardiology* (Vol. 34, Issue 5, pp. 575–584). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- Poretsky, & Leonid. (2010). *Principles of Diabetes Mellitus Second Edition*.
- Prado, B. N., & Furst Vaccarezza, G. (2013). ALTERAÇÕES BUCAIS EM PACIENTES DIABÉTICOS ORAL DISEASES IN DIABETIC PATIENTS. *Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo*, 25(2), 147–153.
- Raggatt, L. J., & Partridge, N. C. (2010). Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. In *Journal of Biological Chemistry* (Vol. 285, Issue 33, pp. 25103–25108). <https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087>
- Romanciuc, M. (2017). *Diabetes Mellitus Tipo 2 como Doença Inflamatória: anatomia, fisiopatologia e terapêutica*.
- Romero, J. R., Garcia, I. O., Guerra, A. J., Garrido, N. M., Lopez, A. E., Guil, L. M., & Ortega, E. V. (2020). *El tratamiento con implantes en pacientes con diabetes. Un estudio comparativo a 7 años*.
- Sabharwal, A., Stellrecht, E., & Scannapieco, F. A. (2021). Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review. *BMC Oral Health*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01803-w>
- Sato, T., Mito, K., & Ishii, H. (2020). Relationship between impaired parasympathetic vasodilation and hyposalivation in parotid glands associated with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 318, 940–949. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00016.2019.-We>
- Schimmel, M., Srinivasan, M., McKenna, G., & Müller, F. (2018). Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. In *Clinical Oral Implants Research* (Vol. 29, pp. 311–330). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/clr.13288>

- Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., Kloss, F., Gröbe, A., Heiland, M., & Ebker, T. (2016). Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. In *BioMed Research International* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/6285620>
- Strain, W. D., & Paldanius, P. M. (2018). Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. In *Cardiovascular Diabetology* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2>
- Terheyden, H., Lang, N. P., Bierbaum, S., & Stadlinger, B. (2012). Osseointegration - communication of cells. *Clinical Oral Implants Research*, 23(10), 1127–1135. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02327.x>
- Wiener, R. C., Wu, B., Crout, R., Wiener, M., Plassman, B., Kao, E., & Mcneil, D. (2010). *Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults*.
- Wu, Y. Y., Xiao, E., & Graves, D. T. (2015a). Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. In *International Journal of Oral Science* (Vol. 7, Issue 2, pp. 63–72). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/IJOS.2015.2>
- Wu, Y. Y., Xiao, E., & Graves, D. T. (2015b). Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. In *International Journal of Oral Science* (Vol. 7, Issue 2, pp. 63–72). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/IJOS.2015.2>