



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NA
OSTEOINTEGRAÇÃO**

Trabalho submetido por
Ana Filipa Viana Esteves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NA
OSTEOINTEGRAÇÃO**

Trabalho submetido por
Ana Filipa Viana Esteves
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Vítor José Glaziou Tavares

junho de 2019

“Foi a 8 de Maio, do ano de 1996, que esta família ficou mais rica. Esta menina linda, escolheu o seu caminho, nunca virou a cara à luta, nunca desistiu dos seus objetivos, a resiliência, o esforço, a dedicação, o empenho, a superação, são virtudes que estão no seu ADN”

“É sem dúvida um dos marcos mais importantes deste percurso que é a vida... é a grande questão que nos acompanha na infância e adolescência, o que quero ser..., o que quero fazer..., tu soubeste ser!! E conseguiste fazer!! E isso enche-me de um orgulho imenso”

Aos meus pais, os meus melhores amigos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor Vitor Tavares, pelo apoio e orientação, por todo o conhecimento e disponibilidade, na elaboração desta monografia.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, a todos os professores e pacientes, por toda a aprendizagem ao longo destes 5 anos, que me permitiram crescer tanto profissionalmente como pessoalmente.

Aos meus pais, porque sem eles nada disto era possível, com eles aprendi o verdadeiro significado do amor, um obrigado não é suficiente para agradecer tudo o que fazem por mim.

Ao meu irmão Bernardo, um sonhador, por me demonstrar todos os dias que somos capazes de conquistar tudo o que queremos.

À minha família pelo apoio e amor incondicional, porque sei que estarão sempre ao meu lado nas vitórias e nas derrotas, tenho sem dúvida a melhor família do mundo.

Aos meus amigos, por estarem sempre lá, por todo o apoio e amizade demonstrados, por me terem acompanhado nesta etapa da minha vida, certamente que cresci um bocadinho com cada um de vocês.

À minha colega de box, Clo Batista, que esteve ao meu lado do primeiro ao último dia desta jornada, por toda a paciência, amizade e companheirismo, porque juntas aprendemos e crescemos, sem ti não teria sido igual.

A todas as pessoas que se cruzaram comigo ao longo destes 5 anos, e que de uma maneira ou de outra contribuíram para torná-los nos melhores anos da minha vida.

Resumo

Ao longo dos anos, a utilização de implantes dentários como forma de reabilitação tem vindo a aumentar, tendo demonstrado ser um tratamento seguro e previsível. No entanto, o sucesso dos implantes vai depender da osteointegração bem-sucedida e são inúmeros os fatores que podem comprometer este processo. A diabetes mellitus (DM) é um dos principais fatores de risco. A DM é uma doença metabólica, caracterizada pela hiperglicemia, que compromete o processo de cicatrização, formação e remodelação óssea, podendo prejudicar a osteointegração. A sua prevalência tem vindo a aumentar em todo o mundo, sendo um fator importante a ser considerado na reabilitação com implantes dentários. Foi demonstrado que a DM mal controlada afeta negativamente o processo de osteointegração. Desta forma, um paciente diabético pode recorrer ao tratamento com implantes dentários, desde que apresente um bom controlo glicémico ($HbA1c < 7\%$), é também recomendada a utilização de profilaxia antibiótica, bochechos com clorhexidina e monitorização da higiene oral do paciente, com o objetivo de minimizar o risco de falha do implante. Posto isto, o propósito deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre a influência da Diabetes Mellitus na osteointegração do implante.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Osteointegração, Implantes dentários, Controlo glicémico.

Abstract

Over the years, the use of dental implants as a form of rehabilitation has been increasing and has proven to be a safe and predictable treatment. However, the success of implants will depend on successful osseointegration and there are numerous factors that can compromise this process. Diabetes mellitus (DM) is a major risk factor. DM is a metabolic disease, characterized by hyperglycemia, which compromises the healing process, formation and bone remodeling, which impairs osseointegration. It's prevalence has been increasing worldwide, being an important factor to be considered in the treatment with dental implants. It has been shown that poorly controlled DM adversely affects the osseointegration process. In conclusion, a diabetic patient may resort to treatment with dental implants, as long as they present a good glycemic control (HbA1c <7%). It is also recommended the use of antibiotic prophylaxis, chlorhexidine and oral hygiene monitoring, in order to minimize the risk of implant failure. Therefore, the purpose of this study was to perform a review of the literature about the influence of Diabetes Mellitus on osseointegration of the implant.

Key words: Diabetes Mellitus, Osseointegration, Dental implants, Glycemic control.

ÍNDICE

I.	Introdução.....	11
II.	Desenvolvimento.....	15
	2.1 Implantes dentários	15
	2.1.1 Taxas de sucesso e sobrevivência dos implantes dentários.....	16
	2.1.2 Osteointegração	17
	2.1.3 Fases da osteointegração	20
	2.1.4 Fatores que influenciam a osteointegração	23
	2.2 Diabetes Mellitus	26
	2.2.1 Classificação.....	27
	2.2.2 Diagnóstico.....	30
	2.2.3 Epidemiologia	32
	2.2.4 Complicações	34
	2.3 Osteointegração e Diabetes.....	36
	2.3.1 Estudos em animais.....	42
	2.3.2 Estudos em humanos.....	44
III.	Conclusão	51
IV.	Bibliografia.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Diferença da interface do dente e do implante	17
Figura 2 - Prevalência da diabetes e da hiperglicemia intermédia em Portugal, em 2015	33
Figura 3 - Prevalência da diabetes em relação ao sexo e à idade, em Portugal (2015)..	33
Figura 4 - Mecanismos básicos envolvidos na patogénese da destruição periodontal associada à diabetes.	37
Figura 5 - O impacto da hiperglicemia no osso.....	38

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Fases da osteointegração.	21
Tabela 2 - Fatores que influenciam a osteointegração	24
Tabela 3 - Comparação entre DM tipo 1 e tipo 2.	27
Tabela 4 - Complicações sistêmicas da DM.....	35

LISTA DE SIGLAS

ADA – American Diabetes Association

AGEs – Produtos finais de glicosilação avançada

dL - decilitro

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

GADA – Auto Anticorpos de descarboxilase do ácido glutâmico

HbA1c – Hemoglobina glicosilada

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IAA – Auto Anticorpos de insulina

IA-2A – Auto Anticorpos de tirosina fosfatases

ICA – Auto Anticorpos das células dos ilhéus

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

Kg – quilograma

Mg – miligrama

mmol - milimol

MMPs – Metaloproteinases

PGE2 – Prostaglandina E2

PTGO – Prova de tolerância à glicose oral

RAGEs – Recetores de AGEs

SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

μm - micrómetro

I. Introdução

Os implantes dentários representam uma terapia altamente previsível para a reabilitação da dentição incompleta. As taxas de sucesso relatadas são altas. A reabilitação com implantes oferece algumas vantagens importantes em relação aos tratamentos protéticos convencionais, pois a terapia com implantes conserva a estrutura dentária da dentição residual e reduz ou elimina a necessidade de próteses removíveis parciais ou totais. Têm sido sugeridos vários fatores de risco que podem prejudicar a sobrevivência a longo prazo dos implantes, incluindo o local, a dimensão do implante, a densidade óssea no local do implante, e fatores de risco relacionados com o paciente, como a idade, o tabagismo, a história de doença periodontal, a diabetes mellitus e a osteoporose (Busenlechner, Fürhauser, Haas, Watzek, Mailath, & Pommer, 2014).

A sobrevivência do implante depende inicialmente da osteointegração bem-sucedida após a sua colocação. A osteointegração descreve o processo de formação de uma interface direta entre o implante e o osso, sem a intervenção de tecidos moles. Este processo é um pré-requisito para a estabilidade do implante e sobrevivência livre de inflamação. Inclui a remodelação do osso circundante, a proliferação de osteoblastos e o suporte de tecido conjuntivo. Qualquer alteração deste processo biológico pode afetar o resultado do tratamento. Subsequentemente, quando um implante é colocado em função, a remodelação óssea torna-se um aspeto crítico da sobrevivência do implante em resposta às exigências funcionais. A dependência crítica do metabolismo ósseo para a sobrevivência do implante leva-nos à avaliação de certos fatores de risco. Uma das doenças mais discutidas é a diabetes mellitus (DM) (Naujokat, Kunzendorf, & Wiltfang, 2016).

A DM é uma doença metabólica que apresenta uma alta incidência na população, estima-se que a sua prevalência continue a aumentar em todo o mundo (Ogurtsova et al., 2017). A principal característica é a hiperglicemia crónica, resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos (Kerner, & Brückel, 2014).

A hiperglicemia crónica da DM está associada à disfunção e falha de diversos órgãos, nomeadamente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Inúmeros processos patogénicos estão envolvidos no desenvolvimento da diabetes, vão desde a destruição autoimune das células β do pâncreas, com consequente deficiência de insulina,

até defeitos que resultam em resistência à ação da insulina. O comprometimento da secreção de insulina e os defeitos na ação da insulina muitas vezes coexistem no mesmo paciente, não sendo claro qual a principal causa da hiperglicemia (ADA, 2014).

A classificação e o diagnóstico da diabetes são complexos e têm sido objeto de muitos debates e revisões ao longo das últimas décadas, atualmente é amplamente aceito que existem três tipos principais de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional. Existem também outros tipos específicos de diabetes, que são menos comuns (ADA, 2018; IDF, 2017). A maioria dos casos de diabetes enquadra-se nas categorias etiopatogênicas mais amplas, DM tipo 1 e tipo 2 (Alam, Asghar, Azmi, & Malik, 2014).

O controle glicêmico deficiente em pacientes com diabetes mellitus tem sido considerado uma contraindicação para a terapia com implantes dentários devido ao aumento do risco de cicatrização tardia, infecção e complicações micro e macrovasculares (Lee, Tolomeo, & Miller, 2016).

Evidências sugerem que a hiperglicemia afeta negativamente a renovação óssea e a qualidade da matriz orgânica, resultando numa deterioração geral na qualidade, resiliência e estrutura do tecido ósseo. Isso, por sua vez, resulta num comprometimento da osteointegração em pacientes que colocam implantes (King, Klineberg, Levinger, & Brennan-Speranza, 2016).

A colocação de implantes em doentes diabéticos tem sido um tema discutido de forma controversa. A prevalência da diabetes tem vindo a aumentar nos últimos anos, desta forma, há mais pacientes diabéticos que procuram o implante como forma de reabilitação. A DM influencia o processo de cicatrização e compromete a formação e remodelação óssea, sendo um fator importante a ser considerado no tratamento com implantes dentários. Posto isto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão da literatura sobre a influência da Diabetes Mellitus na osteointegração do implante, com a finalidade de permitir ao Médico Dentista reconhecer as situações com maior risco de complicações, permitindo ao profissional tomar decisões de forma informada e realizar o melhor tratamento possível, otimizando os resultados.

Desta forma, os artigos foram obtidos por pesquisa eletrónica, com recurso às bases de dados PubMed, SciELO, Semantic Scholar, B-on e em livros de referência. Os

termos de pesquisa utilizados foram: “Diabetes Mellitus”; “Osseointegration”; “Dental implants”; “Glycemic control”.

II. Desenvolvimento

2.1 Implantes dentários

A Medicina Dentária tem como objetivo reabilitar o paciente de um modo harmonioso, funcional, estético, melhorando a sua fonética e conforto. No entanto, pacientes desdentados, parcial ou totalmente, podem ter dificuldade em alcançar esse objetivo através da utilização de próteses removíveis tradicionais. A função mastigatória de um paciente com prótese total é reduzida comparativamente a um paciente com dentição natural, contudo pacientes com implantes dentários tem a função mais próxima do normal. A estética também se encontra diminuída em indivíduos desdentados devido à atrofia óssea e muscular, esta reabsorção óssea pode levar a mudanças faciais irreversíveis, no entanto o implante vai permitir manter uma função muscular normal e uma dimensão óssea semelhante à da dentição natural. Ao contrário das próteses removíveis, o implante não precisa de suporte dos tecidos moles o que vai permitir um melhor conforto. A fala é, também, influenciada com a utilização de próteses removíveis, ao invés do implante que é estável e não causa esforços a nível da musculatura. Deste modo, os implantes dentários têm demonstrado melhores resultados do que o tratamento com reabilitações tradicionais (Misch, 2015).

Nos dias de hoje, a previsibilidade do sucesso da reabilitação com implantes dentários é uma realidade em diversas situações clínicas, mesmo nas mais desafiadoras. A percentagem de implantes dentários utilizados como forma de reabilitação tem aumentado ao longo dos anos, o aumento desta necessidade é devido a diversos fatores, como por exemplo (1) aumento da esperança de vida na população idosa, (2) consequências do insucesso da prótese fixa e prótese removível, (3) consequências anatómicas da perda dentária, (4) baixa performance da prótese removível, (5) componente psicológica/emocional relacionada com a perda dentária, (6) vantagens da reabilitação com implantes e (7) previsibilidade do sucesso a longo prazo dos implantes dentários (Misch, 2015).

Os problemas dentários que anteriormente eram os mais difíceis de solucionar, atualmente podem ser resolvidos com a colocação de implantes dentários, permitindo segurança e funcionalidade. Este sucesso relaciona-se diretamente com a utilização de técnicas/métodos que aumentem o contacto osso-implante. Ou seja, métodos que

permitam uma boa osteointegração. Existem fatores fundamentais para uma correta osteointegração, são eles: presença de um material biocompatível (é fundamental, se este não for utilizado, o implante vai ser envolvido por tecido de granulação numa fase inicial e mais tarde por tecido conjuntivo, impedindo o contacto osso-implante), cirurgia atraumática, implante adaptado corretamente no local ósseo preparado e uma cicatrização sem distúrbios (Hupp, Ellis, & Tucker, 2015).

2.1.1 Taxas de sucesso e sobrevivência dos implantes dentários

As taxas de sucesso relatadas para os implantes dentários, como terapia de reabilitação, são altas. Um estudo realizado avaliou a sobrevivência de 13.147 implantes, entre 2004 e 2012, e demonstrou uma taxa de sobrevivência geral de 97% (Busenlechner et al., 2014). Um outro trabalho avaliou a sobrevivência de 2.684 implantes, por um período de oito anos, e apresentou uma taxa de 98,32% (neste estudo os fatores que influenciaram significativamente a falha do implante foram a diabetes mellitus, a idade avançada, o tabagismo, entre outros) (He, Zhao, Deng, Shang, & Zhang, 2015). Outro estudo avaliou 7.711 implantes, durante treze anos, e apresentou taxas de sobrevivência de 94,6%, o que permitiu afirmar que os implantes osteointegrados são seguros e apresentam altas taxas de sobrevida (Moraschini, Poubel, Ferreira, & dos Sp Barboza, 2015).

A colocação de implantes dentários tornou-se, assim, frequente na reabilitação de pacientes desdentados totais ou parciais. O alto sucesso e as taxas de sobrevivência de certos sistemas de implantes corroboram a segurança e a longevidade da osteointegração. Os implantes osteointegrados demonstraram um excelente resultado clínico em medicina dentária. No entanto, fatores do paciente, interferem no sistema imunológico, bem como nas células ósseas e no turnover ósseo, e podem, sozinhos ou em combinação com outros fatores, contribuir para a perda óssea de implantes osteointegrados (Albrektsson, Chrcanovic, Jacobsson, & Wennerberg, 2017; Bosshardt, Chappuis, & Buser, 2017).

2.1.2 Osteointegração

A interface entre os dentes e os implantes apresenta diferenças (Figura 1). Na interface dos dentes encontramos um bom fluxo sanguíneo e nervos, no entanto, relativamente ao implante encontramos osso condensado (Albrektsson et al., 2017).



Figura 1 - Diferença da interface do dente e do implante. Adaptado de (Albrektsson et al., 2017).

A estabilidade dos implantes dentários vai depender da conexão entre o implante e o osso. Esta estabilidade pode ser dividida em primária, secundária e terciária. A estabilidade primária consiste na adequada fixação inicial do implante após a sua colocação, é o resultado do contacto ou fricção estabelecida entre o osso mineralizado (geralmente osso cortical) no local do implante. A estabilidade secundária é dada pela osteointegração e a terciária pela manutenção dessa fixação. Desta forma, a estabilidade primária é fundamental a fim de adquirir as condições adequadas para ocorrer a osteointegração, e vai depender da qualidade/ quantidade do osso, desenho do implante, técnica cirúrgica e tratamento de superfície (Lang, & Lindhe, 2015; Lucas, 2014).

A osteointegração foi descoberta, na década de 60, por Branemark, e originalmente definida como o contato direto entre o osso e o implante, sem nenhuma camada de tecido mole interposto. Ou seja, refere-se ao processo de crescimento ósseo até à superfície do implante, sem nenhum tecido cicatricial, cartilagem ou fibras ligamentares presentes entre o osso e o implante. Este contato direto entre o osso e a superfície do implante pode ser verificado microscopicamente. Quando ocorre a osteointegração, o implante é firmemente mantido no lugar pelo osso. O processo normalmente leva quatro a seis meses para ocorrer, bem o suficiente, para que o Médico

Dentista complete a fase de reabilitação (Albrektsson et al., 2017; Nandal, Ghalaut, & Nagar, 2014).

Mais tarde, considerou-se a osteointegração como uma reação de corpo estranho, com formação de osso para proteger o material estranho dos tecidos. Ou seja, como uma reação de defesa para proteger o implante dos tecidos (Albrektsson et al., 2017)

Desta forma, a osteointegração representava, na verdade, uma reação de corpo estranho aos biomateriais, sendo um processo de cura complexo, multifatorial e imunomediado, onde várias células e mediadores estão envolvidos. Sendo assim, a osteointegração parece ser um processo imunológico e inflamatório, com o objetivo final de proteger o material estranho colocado no organismo, desencadeado pela adsorção de proteínas de superfície, ativação do complemento e acúmulo de uma matriz de fibrina, seguido de um recrutamento de granulócitos, células-tronco mesenquimais e macrófagos, sendo estes últimos responsáveis pela resposta a longo prazo, enquanto as células ósseas contribuem para a produção e remodelação óssea. A função clínica a longo prazo vai depender de um equilíbrio do corpo estranho, que se perturbado, pode levar a um processo de deterioração/decomposição, onde os macrófagos são novamente ativados, agora vistos em maior número, resultando no início da reabsorção óssea, em que células como os osteoclastos com diferentes origens e até mesmo os macrófagos degradam mais osso do que aquele que é formado pela via osteoblástica. A infecção também pode ocorrer, complicando ainda mais a situação clínica. O insucesso do implante pode ocorrer. Do ponto de vista clínico, parece recomendável reagir o mais rapidamente possível diante da perda óssea peri-implantar, tentando restabelecer o equilíbrio do corpo estranho se houver alguma reabsorção óssea. O equilíbrio do corpo estranho foi, assim, considerado o mesmo que uma osteointegração bem-sucedida (Trindade, Albrektsson, Tengvall, & Wennerberg, 2016; Trindade, Albrektsson, & Wennerberg, 2015).

Atualmente diz-se que um implante é considerado osteointegrado quando não há movimento relativo progressivo entre o implante e o osso com o qual está em contato direto (Guglielmotti, Olmedo, & Cabrini, 2019).

Embora o termo osteointegração tenha sido inicialmente utilizado com referência aos implantes metálicos de titânio, o conceito é, atualmente, aplicado a todos os biomateriais que têm a capacidade de se osteointegrar. Os biomateriais estão intimamente relacionados ao mecanismo de osteointegração, estes materiais são projetados para serem

incorporados no organismo com o objetivo de substituir ou regenerar tecidos e funções teciduais. A avaliação objetiva das propriedades dos diferentes biomateriais e dos fatores locais e sistêmicos que influenciam a reparação óssea em geral é essencial para o sucesso clínico de um implante (Guglielmotti et al., 2019).

A osteointegração é, desta forma, um processo dinâmico resultante de um conjunto complexo de reações. São vários os mecanismos e vias do hospedeiro que interagem para permitir a integração do implante nos tecidos do hospedeiro. Este processo é constituído por diversas etapas, que são: a resposta inicial do tecido ao implante, a osteogénese peri-implantar e a remodelação óssea peri-implantar. E é caracterizado pela cicatrização endóssea e pela formação de novo osso ao redor da superfície do implante. O osso como tecido complexo e multifuncional é um fator determinante para o sucesso da osteointegração, bem como a adsorção de proteínas dos implantes e o sistema imunológico (Lee, & Bance, 2019; Trindade et al., 2015)

Concluindo, existem evidências de que a osteointegração é um processo multifatorial e imunomediado, em que os principais atores são a cascata do complemento e os macrófagos, que fazem parte da imunidade inata do hospedeiro. No entanto, o desenho e a composição do implante, os fatores sistêmicos do paciente, a técnica cirúrgica, o tempo de cicatrização e as características de carga podem afetar o sucesso da osteointegração (Lee et al., 2019).

2.1.3 Fases da osteointegração

Os implantes osteointegrados tornaram-se um tratamento rotineiro e confiável para pacientes desdentados. Apesar dos avanços observados, o risco da falha do implante continua a ser uma preocupação significativa para os médicos dentistas e pacientes. O sucesso do implante dentário depende, principalmente, da osteointegração bem-sucedida, que consiste, tal como foi dito anteriormente, na conexão direta estrutural e funcional entre o osso e a superfície do implante dentário. O processo de osteointegração em torno dos implantes é semelhante aos eventos biológicos que ocorrem durante o reparo ósseo e a consolidação da fratura. Portanto, a atividade metabólica óssea desempenha um papel crucial no sucesso da osteointegração, e a desregulação do metabolismo ósseo pode ter um impacto negativo na cicatrização óssea e na osteointegração do implante (Tamimi, & Wu, 2017).

O processo de osteointegração envolve diversas fases: homeostase, inflamação, proliferação e remodelação. As fases da homeostase e inflamação estão relacionadas principalmente com a cicatrização de feridas, enquanto a proliferação e remodelação estão relacionadas principalmente com o metabolismo ósseo. Portanto, fatores que interferem no metabolismo ósseo e / ou na cicatrização de feridas podem afetar a osteointegração e, por fim, a sobrevivência do implante (Tamimi et al., 2017).

A osteogênese ocorre ao longo de todas as fases da vida, devido tanto à remodelação óssea como aos processos reparativos. Assim, a osteointegração pode ser descrita como o passo final de uma cascata de processos envolvidos na cicatrização óssea ao redor dos implantes. São vários os eventos que ocorrem durante o processo de reparação peri-implantar, permitindo identificar as diferentes fases da osteointegração. Os parâmetros histológicos e morfológicos avaliados, ao longo do tempo, revelaram que após 6 dias encontrava-se presente osso trançado não osteointegrado ao redor do implante e um aumento do volume ósseo 7-10 dias após a sua colocação. Passado 12/13 dias ocorreu a formação de osso lamelar na superfície do implante e o osso trançado foi completamente substituído ao dia 14. Foi observado crescimento ósseo adicional após 60 dias. Deste modo, numa fase inicial do processo de osteointegração ocorre a formação de coágulos sanguíneos, em seguida, a sua substituição por osso trançado e, finalmente, a formação de osso lamelar que substitui o osso trançado (Guglielmotti et al., 2019).

Desta forma, após a colocação do implante, é formado um coágulo sanguíneo, o qual é constituído por eritrócitos, neutrófilos e monócitos / macrófagos que formam uma rede de fibrina. Os leucócitos estão aparentemente envolvidos no processo de limpeza da ferida. Em seguida, com o crescimento dos vasos e o aumento de leucócitos e células mesenquimais, o coágulo é substituído por tecido de granulação. A migração das células mesenquimais continua e o tecido de granulação é substituído por uma matriz provisória, rica em vasos, células mesenquimais e fibras. O processo de fibroplastia e angiogénese começa. Durante a primeira semana de cicatrização ocorre a formação de osso imaturo, rico em células, numa localização mais central, bem como em locais discretos que estão em contato direto com a superfície do implante. Isto é considerado a primeira fase da osteointegração, o contato entre a superfície do implante e o osso recém-formado. Após 2 semanas de cicatrização, ocorre a formação de tecido ósseo em todos os compartimentos, tanto apicalmente como lateralmente, circundando o implante. A maior parte da superfície do implante encontra-se, assim, ocupada por osso recém-formado e uma osteointegração mais abrangente e madura é estabelecida. Durante as semanas seguintes, o tecido ósseo existente é substituído por osso maduro, isto é, osso lamelar e osso medular (remodelação óssea) (Lang et al., 2015).

A tabela 1 resume as diferentes fases da osteointegração.

Tabela 1 - Fases da osteointegração. Adaptado de (Lee et al., 2019).

Fases da Osteointegração	
Resposta inicial do tecido ao implante	A osteointegração inicia-se com a colocação do implante no interior do osso. O trauma e a lesão do osso provocam uma resposta inflamatória caracterizada pela libertação de fatores de crescimento e de citocinas que formam uma matriz extracelular e um hematoma. Dentro do coágulo, as plaquetas sofrem uma cascata de adesão e agregação, a matriz de fibrina que é formada serve como base para a migração (osteocondução), proliferação e diferenciação (osteoindução) de leucócitos e células mesenquimais para o local do implante. Este processo ocorre 1 a 3 dias após a colocação do implante.

<p>Osteogênese peri-implantar</p>	<p>Durante os primeiros 7 dias, a angiogênese ocorre, e do 1º dia até às 2 semanas as células mesenquimais diferenciam-se em osteoblastos, que formam um tecido ósseo rico e imaturo através da ossificação intramembranosa. As células mesenquimais produzem uma camada de matriz extracelular sem colagénio e rica em cálcio e fósforo na superfície do implante. Vai existir uma camada de células semelhantes a osteoblastos, fibras de colagénio e uma mineralização precoce na interface osso-implante. O osso trançado continua a formar-se após as duas semanas e apresenta baixas capacidades mecânicas a partir do 10º dia. Seguidamente, o osso trabecular forma-se rapidamente e fornece uma fixação precoce ativa do implante.</p>
<p>Remodelação óssea peri-implantar</p>	<p>Os osteoclastos conduzem o processo de reabsorção óssea e remodelação do osso trançado e substituição por osso lamelar com um maior grau de mineralização. Os osteoclastos ligam-se à matriz de colagénio mineralizada, formando uma zona de selamento, depositando o osso diretamente na superfície do implante. O osso lamelar vai permitir a adaptação a uma carga maior, com fibras ósseas depositadas de forma paralela. O que proporciona fixação secundária ativa do implante por meio de ligação biológica. O estágio final da osteointegração pode levar um ano ou mais a ser concluído. Durante este tempo, vai ocorrer um processo dinâmico e contínuo de remodelação em resposta ao stress e à carga mecânica meses após a colocação do implante, isto é confirmado pela presença a longo prazo de espaços medulares contendo osteoclastos, osteoblastos, células mesenquimais e tecido vascular próximo à superfície do implante.</p>

2.1.4 Fatores que influenciam a osteointegração

Atualmente, a colocação de implantes dentários é um tratamento eficaz e previsível para a substituição de dentes perdidos em pacientes parcial ou totalmente desdentados. No entanto, ainda acontecem falhas, apesar da alta taxa de sobrevivência e sucesso do implante. As falhas dos implantes dentários podem ser divididas em precoces, antes da colocação da reabilitação protética, quando não é possível estabelecer uma correta osteointegração, ou seja, quando ocorre uma interferência na cicatrização. Ou tardias, após a colocação da restauração protética, nestes casos ocorre uma falha na manutenção da osteointegração. Esta subdivisão é importante pois sugere que falhas nestes dois períodos distintos podem estar associadas a diferentes fatores (Chrcanovic, Kisch, Albrektsson, & Wennerberg, 2016; Chrcanovic, Albrektsson, & Wennerberg, 2014a).

Os fatores que podem influenciar a osteointegração são muitos e podem ser divididos em: fatores relacionados com o paciente (locais e sistêmicos), fatores associados com o implante e fatores iatrogênicos. São fatores de risco locais a qualidade e densidade óssea, bem como a higiene oral do paciente. Dentro dos fatores de risco sistêmicos temos o tabagismo, a radioterapia da cabeça e pescoço, a diabetes mellitus, a doença periodontal ativa, a idade e a osteoporose. A forma e o tamanho do implante, o tipo de material, a porosidade da superfície, as retenções, o tipo e o número de espiras, bem como a biocompatibilidade do material são fatores importantes que podem influenciar a osteointegração. Por último, temos a iatrogenia como causa de falha da osteointegração, seja por sobreaquecimento, contaminação, técnica cirúrgica inadequada ou trauma oclusal (Lucas, 2014).

Um estudo demonstrou que o consumo de antidepressivos e de tabaco são fatores de risco significativos. Em relação à toma de antidepressivos, há evidências bioquímicas e clínicas que sugerem uma relação entre a toma de tais medicamentos e o comprometimento do metabolismo ósseo, o que em teoria, pode interferir no processo de osteointegração (Chrcanovic et al., 2016).

As condições cirúrgicas, a radioterapia e o consumo de certos medicamentos são, também, fatores de risco que influenciam a osteointegração (Chrcanovic et al., 2016). Um estudo concluiu que a antibioterapia profilática, a superfície do implante e a densidade

óssea são fatores que podem contribuir para a falha do implante dentário (Mohajerani, Roozbayani, Taherian, & Tabrizi, 2017).

As doenças sistêmicas são um fator de risco que pode afetar os tecidos orais, aumentando a sua suscetibilidade a outras doenças ou interferindo na cicatrização de feridas (Chrcanovic et al. 2016). Várias doenças sistêmicas têm sido mencionadas, como fatores de risco importantes, que podem prejudicar ou, em alguns casos, complicar a cirurgia de implante dentário (Donos, & Calciolari, 2014). Uma das doenças sistêmicas mais conhecidas é a Diabetes Mellitus, que vai ser discutida com mais detalhe ao longo deste trabalho.

Os fatores que podem influenciar a osteointegração, tanto positiva como negativamente, encontram-se resumidos na tabela 2.

Tabela 2 - Fatores que influenciam a osteointegração. Adaptado de (Lee et al., 2019).

Fatores que influenciam a osteointegração	
Fatores relacionados com o hospedeiro/paciente	Local do implante, densidade óssea, doença sistêmica (artrite reumatoide, tabagismo, insuficiência renal, deficiência nutricional, diabetes mellitus), medicação (bifosfonatos, estatinas, imunossupressores, esteroides, varfarina, heparinas, anti-inflamatórios não esteróides), radioterapia, etc.
Fatores relacionados com o implante	Desenho, forma, comprimento, diâmetro, composição, biocompatibilidade, topografia, tratamento de superfície (macroscópico e microscópico), energia superficial, revestimentos biológicos, etc.
Fatores iatrogênicos (técnica cirúrgica)	Lesão mínima do tecido, remoção adequada do tecido mole, resfriamento contínuo e perfuração em baixa velocidade, podem promover uma boa osteointegração.

Existem diversos fatores que podem favorecer ou prejudicar a osteointegração. O Médico Dentista deve, por isso, estar atento a estas condições de forma a planear o tratamento mais adequado e com menor risco de insucesso, evitando ao mesmo tempo complicações a longo prazo (Lucas, 2014).

2.2 Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus, mais comumente chamada de diabetes, é uma doença crônica e progressiva que afeta a capacidade do nosso corpo de usar a energia encontrada nos alimentos. É caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, com distúrbios a nível do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas. É uma das doenças mais frequentemente encontrada na população, a sua prevalência está a aumentar mesmo nas populações mais jovens. Esta síndrome ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente, ou quando o corpo não consegue usar efetivamente a insulina que produz (IDF, 2017; WHO, 2016; Sowndarya, Geetha, & Thangavelu, 2019).

A insulina é uma hormona, produzida pelo pâncreas, que permite que a glicose dos alimentos que ingerimos passe da corrente sanguínea para as células do corpo, produzindo energia. Todos os alimentos com hidratos de carbono são decompostos em glicose no sangue. A insulina ajuda, desta forma, na entrada de glicose nas células. Quando não se consegue produzir insulina, ou usá-la de forma correta, os níveis de glicose no sangue vão aumentar (termo conhecido como hiperglicemia, sinal da diabetes). A hiperglicemia, se não for controlada a longo prazo, pode causar danos em vários órgãos do corpo, levando ao desenvolvimento de complicações de saúde incapacitantes e com risco de vida, como doenças cardiovasculares, neuropatia, nefropatia e doenças oculares, levando a retinopatia e cegueira. Por outro lado, se o tratamento adequado da diabetes for alcançado, essas complicações graves podem ser retardadas ou evitadas (IDF, 2017).

Desta forma, a diabetes é uma doença metabólica caracterizada pela hiperglicemia crónica, resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos. Os sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, falta de energia, feridas de cicatrização lenta, boca seca, às vezes com polifagia e visão turva. O comprometimento do crescimento e a suscetibilidade a certas infeções também podem acompanhar a hiperglicemia crónica (ADA, 2014; IDF, 2017).

2.2.1 Classificação

De acordo com American Diabetes Association (ADA), em 2019, a diabetes pode ser classificada em diversas categorias:

- Diabetes tipo 1 (DM1): ocorre uma destruição autoimune das células β , originando uma deficiência absoluta de insulina;
- Diabetes tipo 2 (DM2): ocorre uma perda progressiva da secreção de insulina pelas células β , geralmente no contexto de resistência à insulina;
- Diabetes mellitus gestacional: detetada no segundo ou terceiro trimestre de gestação;
- Outros tipos específicos de diabetes mellitus: diabetes monogénica (como diabetes neonatal, diabetes de início da maturidade dos jovens); distúrbios hormonais (por exemplo, doença de Cushing ou acromegalia); doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística e pancreatite); diabetes induzida por produtos químicos ou drogas (como o uso de glucocorticoides, tratamento de HIV / SIDA ou após transplante de órgãos); entre outros.

Existem diversos tipos de diabetes, no entanto a grande maioria dos casos de diabetes enquadra-se em duas categorias etiopatogénicas amplas. A diabetes tipo 1 e a diabetes tipo 2 (Tabela 3) (ADA, 2014).

Tabela 3 - Comparação entre DM tipo 1 e tipo 2. Adaptado de (Kerner et al., 2014).

Diabetes Mellitus	Tipo 1	Tipo 2
Idade	Principalmente crianças, adolescentes e jovens adultos	Principalmente adultos e idosos
Início	Súbito	Gradual
Sintomas	Frequentemente poliúria, polidipsia, perda de peso e fadiga	Normalmente não há queixas
Peso corporal	Normal	Excesso de peso

Predisposição para cetoacidose	Sim	Não
Secreção de insulina	Reduzida	Elevada ou normal
Resistência à insulina	Baixa	Alta
História familiar	Geralmente não	Geralmente sim
Anticorpos associados à diabetes	Aproximadamente 90-95% no início (GAD, ICA, IA-2, IAA)	Nenhum
Metabolismo	Instável	Estável
Resposta a antidiabéticos estimulantes da secreção de insulina	Geralmente nenhuma resposta	Geralmente boa resposta no início
Terapia com insulina	Requerida	Geralmente não é necessária até que a secreção de insulina diminua após anos de doença

A diabetes tipo 1, ou diabetes imunomediada, é uma forma de diabetes, que representa apenas 5 a 10% das pessoas com diabetes, anteriormente conhecida pelos termos diabetes insulino dependente, ou diabetes juvenil, a DM1 resulta de uma destruição autoimune, em que o próprio sistema imunológico ataca as células β produtoras de insulina (células do pâncreas). Como resultado, o corpo produz muito pouca ou nenhuma insulina, levando a uma deficiência absoluta de insulina. As causas deste processo destrutivo não são totalmente compreendidas, mas uma combinação de suscetibilidade genética e desencadeantes ambientais, como infecção viral, toxinas ou alguns fatores dietéticos, têm sido considerados. A doença pode desenvolver-se em qualquer idade, mas a diabetes tipo 1 ocorre mais frequentemente em crianças e adolescentes. Os indivíduos com DM1 precisam de injeções diárias de insulina para manter um nível de glicose adequado, sem a insulina não seriam capazes de sobreviver (ADA, 2014; Alam et al., 2014; IDF, 2017).

A forma de diabetes mais conhecida é a diabetes tipo 2, inclui 90-95% das pessoas com diabetes, foi anteriormente referida como diabetes não dependente de insulina, ou diabetes de início da vida adulta. Normalmente é causada por uma resistência à ação da insulina, ou seja, ocorre uma incapacidade do organismo de responder à insulina (defeito primário) ou secundariamente por uma produção inadequada de insulina (esta deficiência da insulina é geralmente relativa e não absoluta). A DM2 é encontrada comumente em adultos mais velhos, mas é cada vez mais frequente em crianças, adolescentes e adultos jovens devido ao aumento dos níveis de obesidade, inatividade física e má alimentação. Estes indivíduos, geralmente, não precisam de tratamento com insulina para sobreviver. No entanto, pacientes com qualquer tipo de diabetes podem necessitar de tratamento com insulina em algum estágio da doença. O uso de insulina, por si só, não classifica o tipo de diabetes (ADA, 2014; Alam et al., 2014; IDF 2017).

Existem provavelmente muitas causas diferentes da diabetes tipo 2. Embora as etiologias específicas não sejam conhecidas, a destruição autoimune de células β não ocorre. A maioria dos pacientes com esta forma de diabetes é obesa, e a própria obesidade causa algum grau de resistência à insulina. Neste caso, o grau de hiperglicemia é suficiente para causar alterações patológicas e funcionais em vários tecidos-alvo, mas sem sintomas clínicos, podendo estar presente por um longo período antes que a diabetes seja detetada (ADA, 2014).

A diabetes tipo 1 e 2 são doenças heterogêneas em que a apresentação clínica e a progressão da doença podem variar consideravelmente. A classificação é importante para determinar a terapia, mas alguns indivíduos não podem ser claramente classificados como portadores de diabetes tipo 1 ou tipo 2 no momento do diagnóstico. Os paradigmas tradicionais de diabetes tipo 2 que ocorrem apenas em adultos e diabetes tipo 1 apenas em crianças não são mais precisos, já que ambas as doenças ocorrem em ambos os grupos etários (ADA, 2019).

2.2.2 Diagnóstico

Atualmente, a diabetes pode ser diagnosticada com base nos critérios de glicemia ocasional, glicemia em jejum, glicemia 2h após a ingestão de 75 g de glicose (teste de tolerância à glicose oral, PTGO), ou critérios de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1C). São igualmente apropriados para testes de diagnóstico. Os testes podem ser, assim, usados para rastrear e diagnosticar a diabetes, mas também para detectar indivíduos com pré-diabetes (ADA, 2019).

Segundo a ADA, em 2019, as diretrizes recomendadas para o diagnóstico de diabetes são:

- HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol);
- Glicemia plasmática ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L), em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crises de hiperglicemia;
- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), o jejum consiste na ausência de ingestão calórica de pelo menos 8 horas;
- Glicemia 2h após a ingestão de 75 g de glicose (teste de tolerância à glicose oral, PTGO) ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L).

A ADA incorporou a hemoglobina A1c (HbA1c) não apenas como uma medida de controlo da hiperglicemia e eficácia das intervenções, mas também como um teste de diagnóstico para a DM. É um marcador amplamente utilizado que reflete os níveis médios de glicose no sangue durante um período de 2 a 3 meses. Um valor de ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$) é considerado diagnóstico de DM (ADA, 2014; Alam et al., 2014).

Muitas das investigações epidemiológicas realizadas, nos últimos anos, mostraram que a especificidade da HbA1c $\geq 6,5\%$ é alta o suficiente para justificar o diagnóstico de diabetes e a sensibilidade da HbA1c $<5,7\%$ é alta o suficiente para justificar a exclusão do diagnóstico de diabetes. Por estas razões, a HbA1c é uma ferramenta primária adequada para excluir a diabetes com segurança e para fazer um diagnóstico de diabetes em certos casos. Quando os níveis de HbA1c são imprecisos, ou seja, estão entre 5,7 e 6,4%, as diretrizes recomendam que a diabetes e a pré-diabetes sejam diagnosticadas pela medição da glicose em jejum ou pelo teste de tolerância à glicose oral (PTGO) (Kerner et al., 2014).

De acordo com a ADA, em 2019, os pacientes com pré-diabetes são indivíduos cujos níveis de glicose não satisfazem os critérios para a diabetes, mas são altos demais para serem considerados normais. A pré-diabetes não deve ser vista como uma entidade clínica por direito próprio, mas sim como um risco aumentado de diabetes e doença cardiovascular. Estes indivíduos apresentam níveis de:

- HbA1C entre 5,7 e 6,4% (39 e 47 mmol/mol);
- Glicémia em jejum entre 100 a 125 mg/dL (5,6 mmol a 6,9 mmol/L);
- Glicémia 2h após a ingestão de 75g de glicose (PTGO) entre 40 a 199 mg/dL (7,8 mmol/L a 11,0 mmol/L).

A pré-diabetes está associada à obesidade, dislipidemia e hipertensão. Nestes casos é recomendado alterar o estilo de vida, aumentar a prática de exercício físico, perder peso corporal e possuir uma alimentação saudável (ADA, 2019; ADA, 2014; Kerner et al., 2014).

Para realizar o diagnóstico de diabetes tipo 1, em pacientes com sintomas clássicos, a medição da glicose plasmática é suficiente, a pesquisa de autoanticorpos também poderá ser utilizada (GAD, ICA, IA-2, entre outros). Os testes para diagnosticar diabetes tipo 2 devem ser considerados em adultos de qualquer idade com sobrepeso ou obesidade e que tenham um ou mais fatores de risco adicionais. Para testar a diabetes tipo 2, a glicose plasmática em jejum, a glicémia 2h após a ingestão de 75 g de glicose e a HbA1C são igualmente apropriadas (ADA, 2019; Kerner et al., 2014).

2.2.3 Epidemiologia

A diabetes é um importante problema de saúde pública, uma das quatro doenças não transmissíveis prioritárias, direcionadas para a ação dos líderes mundiais. Tanto o número de casos, como a prevalência de diabetes, têm aumentado constantemente nas últimas décadas (WHO, 2016).

Em 2013, estatísticas globais indicaram que cerca de 382 milhões de pessoas apresentavam diabetes mellitus em todo o mundo, com a diabetes mellitus tipo 2 a representar cerca de 90% dos casos. Em 2012 e 2013, a diabetes apresentou uma taxa de mortalidade de 1,5 a 5,1 milhões de pessoas por ano, tornando-se na 8^a causa de morte no mundo. A idade média de início de diabetes foi de 42,5 anos. Fatores como o consumo elevado de açúcar, dieta altamente calórica, insuficiente atividade física, suscetibilidade genética e estilo de vida são responsáveis pelo aumento da prevalência desta doença. (Tao, Shi, & Zhao, 2015).

Uma revisão sistemática da literatura, realizada em 2015, avaliou a prevalência da diabetes a partir de estudos entre 1990 e 2015. Um modelo analítico foi utilizado para gerar estimativas específicas, aplicadas à população das Nações Unidas. Este estudo estimou que havia 415 milhões de pessoas com diabetes entre os 20 e os 79 anos, 5 milhões de mortes foram atribuídas à diabetes, e o gasto total com saúde global foi estimado em 673 biliões de dólares. 75% das pessoas com diabetes viviam em países de baixo/médio rendimento. Prevê-se que o número de pessoas com diabetes entre os 20 e os 79 anos aumente para 642 milhões até 2040. Concluindo, a prevalência da diabetes, as mortes atribuídas à diabetes e o gasto de saúde devido à diabetes, continuam a aumentar em todo o mundo, com importantes implicações sociais, financeiras e do sistema de saúde (Ogurtsova et al., 2017).

Em Portugal, em 2015, foi demonstrado que 40,7% da população (mais de 3.1 milhões de indivíduos), entre os 20 e os 79 anos, tem diabetes ou hiperglicemia intermédia (indivíduos com alteração da glicémia em jejum e/ou com tolerância diminuída à glicose). A prevalência da DM foi de 13.3% (Figura 2) (DGS, 2017). Em relação ao sexo a prevalência é mais elevada nos homens do que nas mulheres e verificou-se, também, a existência de um aumento da prevalência com a idade (Figura 3) (Relatório Anual do Observatório da Diabetes, 2016).

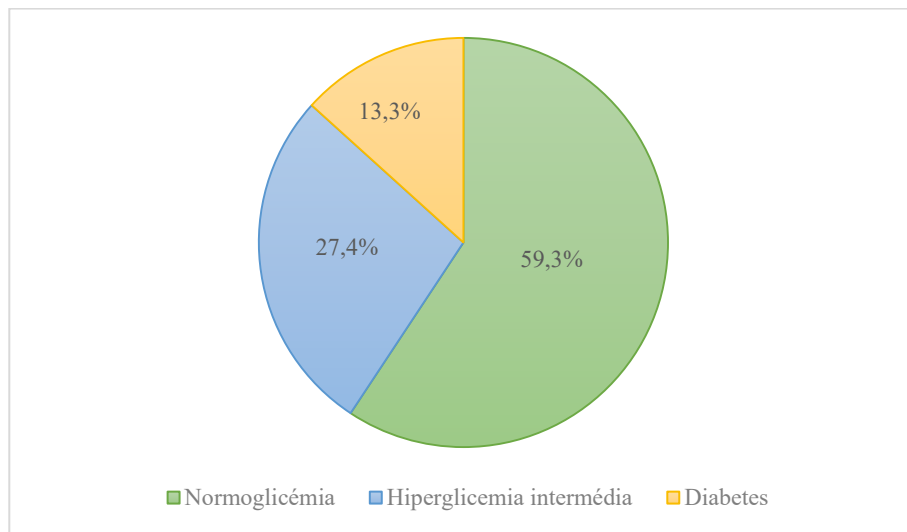


Figura 2 - Prevalência da diabetes e da hiperglicemia intermédia em Portugal, em 2015. (Adaptado de DGS, 2017).

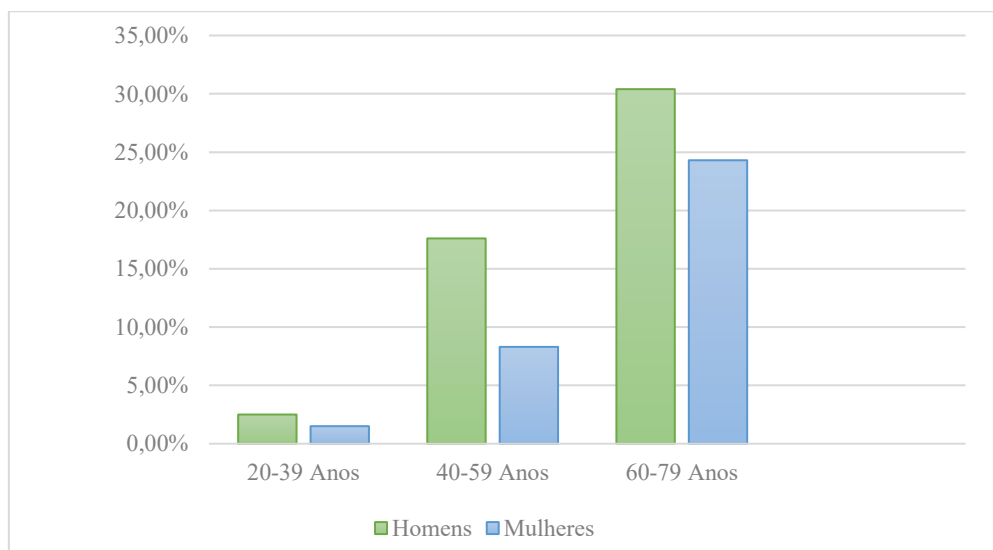


Figura 3 - Prevalência da diabetes em relação ao sexo e à idade, em Portugal (2015). (Adaptado de Relatório Anual do Observatório da Diabetes, 2016).

2.2.4 Complicações

As dificuldades em distinguir o tipo de diabetes podem ocorrer em todos os grupos etários, o verdadeiro diagnóstico torna-se mais óbvio ao longo do tempo. Tanto na diabetes tipo 1, como na 2, os fatores genéticos e os ambientais podem resultar na perda progressiva de massa e/ou função das células β que depois se manifesta, clinicamente, como hiperglicemia. Uma vez que a hiperglicemia ocorre, os pacientes com todas as formas de diabetes estão em risco de desenvolver as mesmas complicações crônicas, embora as taxas de progressão possam diferir (ADA, 2019).

Quando a diabetes não é bem controlada, surgem complicações que afetam a saúde, podendo causar a morte precoce. Todos os tipos de diabetes podem levar a complicações em diferentes partes do corpo. As complicações agudas ocorrem quando a diabetes se encontra descontrolada, e são uma causa significativa de mortalidade e má qualidade de vida. Quando a glicemia está anormalmente alta pode desencadear condições como cetoacidose diabética nos tipos 1 e 2, e coma hiperosmolar no tipo 2. Uma glicemia anormalmente baixa pode ocorrer em todos os tipos de diabetes e pode resultar em convulsões ou perda de consciência, pode acontecer após estar algum tempo sem comer, se praticar mais exercício físico que o habitual, ou se a dosagem de medicamentos antidiabéticos for muito alta (ADA, 2014; WHO, 2016).

Com o passar do tempo surgem outras complicações, como danos a nível do coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos, bem como o aumento do risco de doenças cardíacas e derrames. Esses danos podem resultar em fluxo sanguíneo reduzido, o que combinado com danos nos nervos (neuropatia) dos pés, aumenta o aparecimento de úlceras no pé, infecção e eventual necessidade de amputação do membro. A retinopatia diabética é uma importante causa de cegueira e ocorre como resultado de danos acumulados a longo prazo nos pequenos vasos sanguíneos da retina. A diabetes está entre as principais causas de insuficiência renal. Na gravidez, a diabetes mal controlada aumenta o risco de morte fetal e de outras complicações tanto para a mãe como para o feto. Os pacientes com diabetes apresentam uma incidência aumentada de doença cardiovascular aterosclerótica, arterial periférica e cerebrovascular. A hipertensão e anormalidades do metabolismo das lipoproteínas são frequentemente encontradas em pessoas com diabetes. Esta diversificação de complicações demonstra a necessidade de

um melhor controlo dos hábitos alimentares e do estilo de vida das pessoas com diabetes (ADA, 2014; WHO, 2016).

As complicações sistémicas da DM encontram-se resumidas na Tabela 4.

Tabela 4 - Complicações sistémicas da DM. Adaptado de (Alam et al., 2014; Javed, & Romanos, 2009).

Complicações sistémicas da Diabetes Mellitus	
Microvasculares	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nefropatia ▪ Neuropatia ▪ Retinopatia ▪ Disfunção erétil ▪ Doença Periodontal
Macrovasculares	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doença cardíaca isquémica ▪ Doença vascular periférica ▪ Acidente isquémico transitório ▪ Acidente vascular cerebral
Condições associadas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensão ▪ Hiperlipidemia ▪ Distúrbios autoimunes

A DM está, também, associada a uma maior suscetibilidade à infeção, atraso na cicatrização de feridas e complicações microvasculares, podendo, desta forma, ser considerada como uma contra-indicação relativa para a terapia com implantes (Annibali, Pranno, Cristalli, La Monaca, & Polimeni, 2016).

2.3 Osteointegração e Diabetes

Ao longo dos anos tem sido demonstrado que as terapias com implantes dentários são seguras e apresentam altas taxas de sucesso. No entanto, um dos principais problemas que podem comprometer um resultado bem-sucedido é o aparecimento de sinais de patologia peri-implantar. Esses sinais são agravados quando surgem em pacientes com certas patologias sistêmicas, como a diabetes, com características particulares pelas quais a doença interfere no processo de osteointegração (Aguilar-Salvatierra, Calvo-Guirado, González-Jaranay, Moreu, Delgado-Ruiz, & Gómez-Moreno, 2016).

A diabetes mellitus tem sido considerada uma contraindicação relativa às terapias com implantes dentários, devido à influência negativa que a hiperglicemia crônica tem sobre as respostas biológicas. Tal como foi referido anteriormente, a DM é uma doença metabólica conhecida pela presença de níveis elevados de glicose no sangue. A sua prevalência tem vindo a aumentar em todo o mundo, e, atualmente, é percebida como uma epidemia mundial, com alto impacto socioeconómico na saúde pública. Desta forma, é importante que os médicos dentistas estejam familiarizados com as evidências sobre a DM como fator de risco que pode afetar o prognóstico dos implantes (Annibali et al., 2016; Brignardello-Petersen, 2017; Marin, Luyten, Van der Schueren, Kerckhofs, & Vandamme, 2018).

Muitas são as complicações causadas pela DM, incluindo o impacto negativo no sistema cardiovascular, rins, olhos, músculos, vasos sanguíneos e sistema nervoso. Recentemente, tem havido crescentes evidências sugerindo que a DM também afeta o sistema esquelético, causando efeitos ósseos prejudiciais, como deterioração da qualidade óssea, perda de resistência óssea, aumento do risco de fraturas e comprometimento da cicatrização óssea. No entanto, os mecanismos precisos pelos quais a DM causa efeitos prejudiciais no tecido ósseo são ainda pouco estudados (Marin et al., 2018).

A hiperglicemia, que caracteriza a diabetes, estimula a formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs) e leva ao aumento da expressão e ativação do seu principal recetor, o RAGE. A interação AGE-RAGE afeta negativamente o fenótipo celular e a função das células, levando à inflamação aumentada, produção de espécies reativas de oxigénio ou stress oxidativo e comprometimento da reparação tecidual. A hiperglicemia, também, promove diretamente o stress oxidativo, e tanto a inflamação como o stress oxidativo podem contribuir para uma maior formação de AGEs. Esses

mecanismos associados às bactérias periodontais, perpetuam este ciclo vicioso de lesões inflamatórias e contribuem para uma incorreta reparação do periodonto, tal como pode ser observado na figura 4 (Lang et al., 2015). A interação dos AGEs com os recetores osteoblásticos específicos (RAGEs) vai, também, modular o crescimento, a diferenciação e a atividade dos osteoblastos (Annibali et al., 2016).

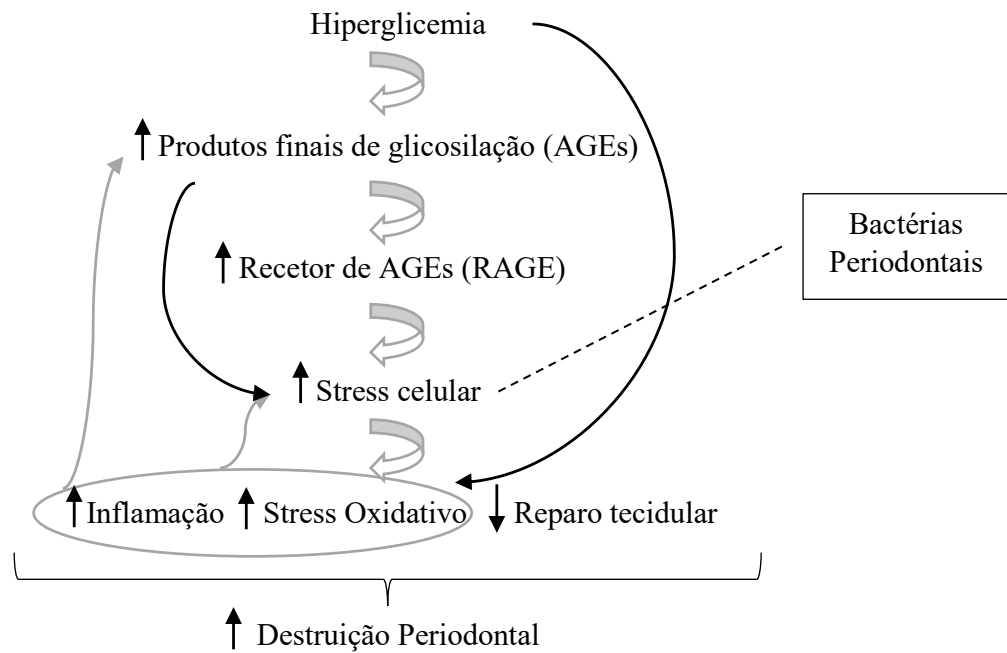


Figura 4 - Mecanismos básicos envolvidos na patogênese da destruição periodontal associada à diabetes. Adaptado de (Lang et al., 2015).

Desta forma, a DM está associada a uma cicatrização demorada das feridas e a um sistema de defesa do hospedeiro afetado, apresentando uma migração defeituosa dos leucócitos polimorfonucleares, uma fagocitose prejudicada e uma resposta inflamatória excessiva aos produtos microbianos. Para além disso, a diferenciação, proliferação e capacidade de formação óssea dos osteoblastos vai-se encontrar suprimida o que origina uma cicatrização óssea defeituosa (Annibali et al., 2016).

Ao longo dos anos, tem sido demonstrado que a hiperglicemia tem um efeito negativo no metabolismo ósseo, normalmente referida como “osteopatia diabética”. Tem sido associada à redução da densidade mineral óssea, ao aumento do risco de fraturas, à redução das propriedades mecânicas do osso, ao comprometimento da formação e

qualidade da microarquitetura óssea, afetando conseqüentemente a osteointegração e a taxa de sucesso do implante (Donos et al., 2014).

Desta forma, a hiperglicemia tem mostrado ser um estímulo para a reabsorção óssea. A hiperglicemia inibe a diferenciação osteoblástica e altera a resposta da hormona da paratiroide, que regula o metabolismo do fósforo e cálcio. Além disso, produz um efeito deletério sobre a matriz óssea e os seus componentes, afetando a adesão, o crescimento e o acúmulo de matriz extracelular. A homeostase mineral, a produção de osteoide e, em resumo, a formação óssea mostraram-se claramente diminuídas em vários modelos experimentais da diabetes (Katyayan, Katyayan, & Shah, 2013).

Tanto na DM1 como na DM2 a renovação óssea encontra-se diminuída e as propriedades do material ósseo e a microestrutura do osso estão alteradas. Tem sido demonstrado que os níveis dos marcadores de turnover ósseo parecem ser relativamente baixos em pacientes com DM. O colagénio, a mineralização óssea, a microestrutura e a resistência óssea também se encontram comprometidos (Napoli, Chandran, Pierroz, Abrahamsen, Schwartz, & Ferrari, 2017).

A figura 5 resume os efeitos da hiperglicemia no osso.

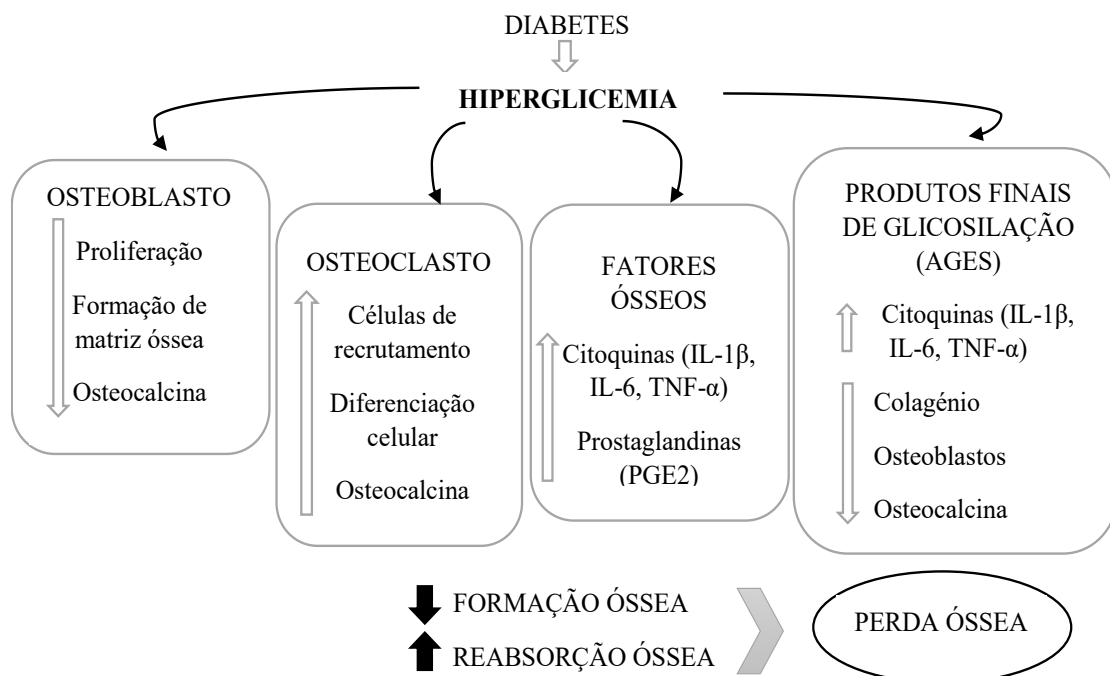


Figura 5 - O impacto da hiperglicemia no osso. Adaptado de (Javed et al., 2009).

O stress oxidativo refere-se a uma condição em que a hiperglicemia desencadeia um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio e os antioxidantes, levando à quebra do tecido. As espécies reativas de oxigénio, como aniões peróxido, radicais hidroxilo e radicais peroxilo, destroem muitas moléculas biológicas, como ADN, lípidos e proteínas, levando à morte celular (Katyayan et al., 2013).

A doença microvascular, que afeta negativamente o suprimento do sangue, pode retardar a cicatrização das feridas e aumentar a suscetibilidade a infeções (Annibali et al., 2016).

Estes efeitos podem influenciar o prognóstico a curto prazo da terapia com implantes, que depende da osteointegração bem-sucedida e do prognóstico a longo prazo, no qual a remodelação óssea desempenha um papel na resposta às exigências funcionais após a colocação do implante (Annibali et al., 2016).

A osteointegração bem-sucedida do implante dentário e as altas taxas de sucesso do implante podem ser conseguidas em indivíduos com diabetes com bom controlo metabólico, de um modo semelhante ao dos indivíduos sem diabetes. No entanto, estudos relataram que a diabetes mal controlada afeta negativamente a osteointegração. Foi, também, demonstrado que a realização de bochechos com produtos orais antissépticos e a manutenção da higiene oral são auxiliares para obter uma osteointegração adequada do implante dentário em indivíduos com diabetes. Assim, o controlo e o tratamento das infeções periodontais devem ser uma parte importante da terapia dos pacientes com DM e, conseqüentemente, podem desempenhar um papel importante no sucesso do implante. No entanto, a terapia com implantes dentários pode ser uma contraindicação em indivíduos com diabetes com um mau controlo metabólico, pois está frequentemente associada à obesidade e à doença cardiovascular, devido aos efeitos negativos da hiperglicemia associada à microangiopatia e ao acúmulo de AGE nos tecidos duros e moles peri-implantares (Javed et al., 2009)

O controlo glicémico deficiente em pacientes com DM, tal como foi dito anteriormente, tem sido considerado uma contraindicação para a terapia com implantes dentários devido ao aumento do risco de cicatrização tardia, infeção e complicações microvasculares / macrovasculares. Numerosos estudos em animais e humanos também sugeriram um baixo controlo glicémico como contraindicação à terapia com implantes dentários. No entanto, estudos recentes têm vindo a demonstrar altas taxas de

sobrevivência do implante independentemente do controle glicêmico dos pacientes (Lee et al., 2016).

O nível de controle glicêmico é uma variável importante na relação entre diabetes e doenças periodontais, sendo mais prevalente e de maior gravidade a inflamação gengival e a destruição periodontal em doentes com controle glicêmico inadequado. Existem poucas diferenças na microbiota subgengival entre pacientes diabéticos e não diabéticos com periodontite, sugerindo que alterações na resposta imunoinflamatória do hospedeiro aos potenciais patogênicos podem desempenhar um papel proeminente. A diabetes pode resultar em um comprometimento da adesão, quimiotaxia e fagocitose dos neutrófilos, o que pode facilitar a persistência bacteriana na bolsa periodontal e aumentar significativamente a destruição periodontal. Embora os neutrófilos sejam pouco funcionais na diabetes, esses pacientes parecem ter os monócitos/macrófagos muito ativos, resultando num aumento da produção de citocinas e de mediadores pró-inflamatórios. Este processo ocorre, tal como foi mencionado anteriormente, devido à reação AGE-RAGE em células-alvo, como macrófagos. A produção de metaloproteinases da matriz (MMPs), como a collagenase, aumenta em muitos pacientes diabéticos, resultando na alteração da homeostase do colagênio e na cicatrização de feridas do periodonto (Katyayan et al., 2013).

O médico dentista deve avaliar a gravidade da diabetes e as suas complicações, de forma, a planejar de forma correta a reabilitação destes pacientes. Embora haja um risco maior de falha do implante em pacientes diabéticos, estudos experimentais mostraram que a otimização do controle glicêmico melhora o grau de osteointegração dos implantes. No entanto, é necessário ampliar o número de estudos prospectivos em seres humanos, a fim de esclarecer o verdadeiro impacto da diabetes no prognóstico da osteointegração. É recomendado que haja um bom controle glicêmico (HbA1c < 7%, glicemia em jejum < 80-110 mg/dL e glicemia plasmática <180 mg/dL), uma terapia antibiótica pré-operatória e bochechos com clorhexidina 0,12% (Katyayan et al., 2013).

A gravidade da diabetes está associada a diversos fatores, incluindo o tipo de diabetes. A DM1 é caracterizada por complicações sistêmicas graves devido ao início precoce e difícil controle. Ou seja, neste tipo de DM é preciso ser extremamente cauteloso no uso de implantes. A gravidade da doença também pode ser refletida pelo regime necessário para controlar a doença, ou seja, doentes diabéticos que necessitam de insulina geralmente têm uma doença mais avançada e provavelmente terão mais complicações. A

duração da doença é outro fator importante, quanto mais longa mais danos podem ocorrer sistemicamente, ou seja, quanto maior a duração da DM, maior o risco de complicações diabéticas. O controlo glicémico é outro fator que deve ser avaliado, e é feito através da análise da HbA1c. As complicações sistémicas são, também, uma boa medida para avaliar a gravidade, a DM ataca órgãos como a retina, rins, coração, cérebro, etc, na forma de complicações micro e macrovasculares, o envolvimento destes órgãos vai depender da duração e do nível do controlo ao longo do tempo. Desta forma, é lógico que o envolvimento do órgão alvo se correlacione com as taxas de falha do implante (Katyyan, et al., 2013; Napoli et al., 2017).

Resumindo, a prevalência da DM tem vindo a aumentar ao longo dos anos, tendo atingido proporções alarmantes. Foi demonstrado que a DM influencia a atividade inflamatória, imunológica, bem como a cicatrização óssea, prejudicando, desta forma, a osteointegração, o que vai comprometer o sucesso e sobrevivência dos implantes dentários. É importante referir que a hiperglicemia pode levar a complicações graves como macro e micro angiopatia, neuropatia e aumento do risco de infeções, portanto, um rigoroso controlo glicémico antes e após o tratamento com implantes é altamente recomendado, melhorando o prognóstico do tratamento. Desta forma, um paciente diabético pode recorrer ao tratamento com implantes dentários, desde que tenha a diabetes bem controlada. O clínico deve considerar profilaxia antibiótica, conforme apropriado, e o uso de antissépticos no pré e pós-operatório para reduzir o risco de infeções. Estes pacientes são, também, aconselhados a deixar de fumar e a comparecer a consultas de controlo, com o objetivo de controlar melhor a higiene oral, bem como reduzir o risco de infeções periodontais e peri implantares (da Costa et al., 2015; Donos et al., 2014).

2.3.1 Estudos em animais

Um estudo recente avaliou os efeitos da diabetes experimental no processo de cicatrização que leva à osteointegração, usou ratos injetados com uma dose única de estreptozotocina, e demonstrou que a diabetes induzida por estreptozotocina atrasou a cicatrização óssea peri-implantar (Guglielmotti et al., 2019).

Uma investigação analisou o efeito da obesidade, síndrome metabólico e DM tipo 2 na cicatrização óssea em torno de implantes dentários. O estudo foi feito em porcos que foram divididos em 3 grupos (controle, obesos e diabéticos), foram utilizados marcadores inflamatórios para cada grupo (fator de necrose tumoral, proteína C reativa e cortisol). Os porcos com DM apresentaram, em média, um aumento de aproximadamente 40 vezes nos níveis de fator de necrose tumoral e um aumento de 2 vezes nas concentrações de cortisol, comparativamente ao controle. Foi observada uma formação óssea ao redor dos implantes maior no grupo controle do que no grupo com DM, o que permitiu concluir que o grupo com DM apresentou comprometimento da cicatrização óssea em torno dos implantes dentários (Coelho et al., 2018).

A diabetes mellitus tipo 2 tem um efeito deletério sobre a integração do implante dentário no osso alveolar, que se pensa resultar do comprometimento da função dos osteoblastos e consequente redução da remodelação óssea. Um estudo avaliou se o controle da glicemia com medicamentos antidiabéticos era suficiente para melhorar a integração do implante. O medicamento utilizado, neste estudo, foi a voglibose. Foram avaliados ratos diabéticos com e sem antidiabético. Concluiu-se que apesar de controlar a glicemia, a voglibose não foi capaz de reverter os efeitos metabólicos ósseos da DM (Hashiguchi, Kawamoto, Kasai, Nishi, & Nagaoka, 2014).

Uma investigação avaliou o impacto da DM e duração do controle glicêmico na osteointegração dos implantes dentários, e explorou, também, possíveis mecanismos de expressão da integrina $\alpha 5\beta 1$ e fibronectina no osso ao redor do implante. Foram utilizados 33 ratos. Foram divididos em 3 grupos, o primeiro grupo composto por ratos diabéticos com implantes (grupo controle), o segundo grupo tratado com insulina e os implantes colocados simultaneamente (grupo exenatida) e o terceiro grupo tratado com insulina até a glicose sérica estar em concentração constante ($<16\text{mmol/L}$) e os implantes foram depois inseridos (exenatida + glicose normal). Observou-se que a remodelação e regeneração óssea começou mais cedo no grupo em que a diabetes se encontrava

controlada. Demonstrou-se, também, que havia menos osso trabecular no grupo controle e exenatida, e o osso trabecular no grupo exenatida + glicose normal foi organizado de forma mais regular. Os resultados deste estudo foram ao encontro de estudos anteriores, e indicaram que o implante no grupo com glicose controlada pode promover a atividade dos osteoblastos e osteoclastos, promovendo a remodelação óssea e uma alta taxa de sucesso do implante dentário. Neste mesmo estudo, a fibronectina foi encontrada preferencialmente em tecido ósseo ao redor dos osteoclastos, impedindo que os osteoclastos aderissem à superfície óssea, bloqueando, desta forma, a reabsorção óssea. Ao mesmo tempo, a integrina $\alpha 5\beta 1$ foi detetada na superfície dos osteoblastos, promovendo a osteointegração. Os resultados mostraram que a expressão da integrina $\alpha 5\beta 1$ e fibronectina no grupo exenatida + glicose normal foi significativamente mais forte do que nos outros dois grupos. O que permite concluir que tanto a fibronectina como a integrina $\alpha 5\beta 1$ inibem os osteoclastos, promovem a adesão dos osteoblastos e atuam na interface osso/implante, promovendo a osteointegração. Em suma, a sobrevivência dos implantes pode ser melhorada em pacientes com DM se a concentração plasmática da glicose estiver controlada (Liu, Zhou, Tangl, Liu, Xu, & Rausch-Fan, 2015).

A DM2 é uma doença sistêmica que compromete a capacidade de cicatrização óssea. Em indivíduos saudáveis, está comprovado que as modificações superficiais dos implantes dentários aumentam a resposta óssea e o sucesso do implante. Um estudo feito em ratos, avaliou se as modificações da superfície melhoravam a osteointegração em caso de diabetes. Todos os animais receberam um implante de hidroxiapatite (HA), um jateado com ácido (SLA) e um com superfície usinada convencional. Concluiu-se que os implantes com revestimento HA e modificações de superfície SLA demonstraram tendência para aumentar a osteointegração em ratos com DM2 quando comparados com uma superfície usinada convencional (Zhou et al., 2019).

A maioria dos estudos em animais avalia o impacto da hiperglicemia na osteointegração, em animais com diabetes mellitus tipo 1. Apenas um número limitado de estudos é feito em animais com diabetes tipo 2, e utilizam maioritariamente ratos machos e muitos induziram hiperglicemia antes da colocação do implante. A osteointegração é um processo dinâmico e contínuo que precisa de ser mantido durante a vida útil do implante, a fim de garantir sucesso clínico a longo prazo. Existem, portanto, dois grupos de pacientes que requerem atenção, aqueles que já desenvolveram diabetes quando recebem implantes e aqueles que desenvolvem diabetes após a colocação bem-

sucedida de implantes, como é provável que aconteça numa população envelhecida onde a incidência de diabetes mellitus tipo 2 está aumentada. Como tal, os estudos com animais podem não refletir na íntegra o que é visto na prática clínica e dificultar a obtenção de conclusões sobre os desfechos clínicos para a colocação de implantes em pacientes com diabetes ou para pacientes nos quais a diabetes se pode desenvolver mais tarde na vida. Concluindo, é necessário um modelo animal mais representativo da fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2 na população humana. A população de estudo precisa de ser ampliada. A maioria dos estudos para DM1 e DM2 utilizou uma população masculina jovem de ratos. São recomendados ratos fêmeas e ratos mais velhos, de ambos os sexos, para refletir com mais precisão a prática clínica (King et al., 2016).

2.3.2 Estudos em humanos

Um estudo analisou o efeito da diabetes mellitus nas taxas de falha dos implantes, infeções pós-operatórias e perda óssea marginal. Foram incluídas 14 publicações. Observou-se uma diferença significativa entre diabéticos e não diabéticos quanto à perda óssea marginal. No entanto, não houve diferenças significativas em relação às taxas de falha do implante nem relativamente às infeções pós-operatórias (Chrcanovic, Albrektsson, & Wennerberg, 2014b).

Uma revisão sistemática avaliou a taxa de sobrevivência dos implantes dentários 1 ano após a sua colocação, em pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus. Foram analisados 7 estudos que incluíram 1142 implantes. Demonstrou-se que havia uma taxa de falha do implante de 4% durante o período da osteointegração, de 3% durante o primeiro ano, e depois permaneceu constante nos 6 anos de acompanhamento. Concluiu-se que os pacientes com diabetes mellitus podem ser reabilitados com implantes, embora apresentem um risco aumentado de falha do implante durante o período de osteointegração e durante o primeiro ano após a sua colocação. Além disso, foi comprovado que o clínico deve seguir algumas recomendações clínicas, com o objetivo de minimizar o risco de falha do implante, são elas: controlo metabólico rigoroso antes, durante e após a colocação do implante; profilaxia antibiótica pré-operatória ou peri-operatória; lavagem com gluconato de clorhexidina peri e pós-operatório; médico dentista experiente; consultas de controlo para monitorizar qualquer problema (Annibali et al., 2016).

Segundo Moraschini, Barboza, & Peixoto (2016), a taxa de falha do implante não é maior entre indivíduos diabéticos e não diabéticos. E, também, não existe diferença na taxa de falha de implante entre indivíduos com diabetes tipo 1 e tipo 2. No entanto, em relação à perda óssea marginal, há diferença significativa a favor dos não diabéticos, que apresentam menor perda óssea marginal.

Brignardello-Petersen (2017) realizou uma revisão para determinar se os pacientes com diabetes tipo 1 ou 2 tinham a mesma probabilidade de apresentar falha do implante (perda absoluta do implante) e perda óssea marginal após a colocação do implante comparativamente com pacientes que não tinham diabetes. Foram incluídos 14 estudos em que os pacientes controlavam a diabetes no momento da cirurgia. Os resultados mostraram que os pacientes com diabetes apresentavam 1,56 vezes mais risco de falha do implante do que os pacientes sem diabetes, e que a perda óssea marginal média foi maior 0.18 mm em pacientes com diabetes do que em pacientes sem diabetes. No entanto, esta meta-análise apresentou algumas limitações, os resultados foram inconsistentes entre os estudos, a estimativa para o risco de falha do implante foi imprecisa, houve falta de evidência para afirmar se existe um risco de falha do implante maior em doentes com diabetes. Desta forma, os resultados demonstraram que não há evidências suficientes para afirmar que as pessoas com diabetes controlada têm mais falha do implante e perda óssea do que as pessoas que não têm diabetes.

O nível glicêmico parece ser um fator importante que afeta as taxas de sucesso do implante, provocando por vezes perda óssea peri implantar. Um estudo avaliou a influência do controlo glicémico, em pacientes com DM 2, na estabilidade do implante e nos níveis dos marcadores ósseos no fluido peri implantar durante a cicatrização. Foram divididos em 3 grupos (pacientes saudáveis, com DM2 controlada e com DM2 mal controlada). Observou-se que o controlo glicémico deficiente influenciou negativamente os fatores ósseos durante a cicatrização, no entanto a DM, independentemente do controlo glicémico, não teve efeito negativo na estabilidade do implante. Concluiu-se que um mau controlo glicémico influencia negativamente os níveis dos marcadores ósseos no fluido peri implantar ao longo de 12 meses, contudo a estabilidade do implante dentário quando avaliada a longo prazo não parece ser influenciada pelo controlo glicémico. Embora este estudo e investigações anteriores tenham relatado resultados positivos da terapia com implantes em pacientes com altos níveis de HbA1C, a maioria dos autores insiste em uma HbA1c de pelo menos 8% antes da realização da cirurgia de colocação do implante. Desta

forma, os clínicos devem encorajar os pacientes com DM2 a ter um bom controle glicêmico antes da reabilitação com implantes dentários (Ghiraldini et al.,2016).

Aguilar-Salvatierra et al. (2016) avaliaram a sobrevivência do implante e os parâmetros de estabilidade primária em pacientes com diabetes com diferentes níveis de HbA1c tratados com colocação imediata de implantes unitários. Foram divididos em três grupos de acordo com os níveis de HbA1c (grupo 1: < 6%; grupo 2: 6,1-8%; grupo 3: 8,1-10%). Foi analisada a sobrevivência do implante para cada grupo, bem como o estado geral da saúde peri implantar (profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem e perda óssea marginal). Observou-se um aumento da perda óssea marginal nos grupos com níveis maiores de HbA1c (no grupo 1 os valores de reabsorção variaram de 0,51 após 6 meses a 0,72 após 2 anos em comparação com o grupo 3 que apresentou valores de 1,33 e 1,92, respectivamente). A hemorragia à sondagem também apresentou diferenças significativas, já a profundidade de sondagem mostrou tendência a aumentar, no entanto sem significância estatística. Concluiu-se, desta forma, que pacientes com diabetes podem receber tratamentos baseados em implantes com carga imediata com segurança, desde que apresentem valores controlados de HbA1c.

Os implantes dentários têm provado ser procedimentos seguros e previsíveis para a reabilitação de doentes diabéticos. A taxa de sobrevivência dos implantes não demonstrou ser diferente em doentes diabéticos e em doentes saudáveis nos primeiros 6 anos, mas a longo prazo, até 20 anos, uma sobrevivência reduzida tem vindo a ser observada em diabéticos. Provou-se que indivíduos com diabetes mal controlada parecem ter atraso na osteointegração após a colocação do implante. No entanto, após 1 ano não há diferença entre diabéticos e indivíduos saudáveis, nem mesmo em casos de HbA1c mal controlada. Desta forma, é recomendado evitar a colocação imediata de implantes. Nos primeiros anos após a colocação do implante, parece não haver risco de peri-implantite. Contudo, a longo prazo o risco de peri-implantite aumenta em doentes diabéticos. Foi demonstrado que quando existe um bom controle glicêmico, vamos estar perante uma melhoria da osteointegração e um aumento da sobrevivência do implante. Para evitar efeitos negativos a longo prazo, o profissional deve pedir a HbA1c e, se necessário, uma melhoria da terapia antidiabética. Na literatura, não foi demonstrado que procedimentos de aumento de osso, como a regeneração óssea guiada e elevação do seio, apresentem mais complicações em pacientes com diabetes mal controlada. Para melhorar a taxa de sobrevivência do implante e reduzir as complicações pós-operatórias,

recomenda-se a terapia com antibióticos profiláticos e elixir com clorhexidina (Naujokat et al., 2016).

Oates et al. (2014) determinaram se o controlo glicémico inadequado é uma contra-indicação para a terapia com implantes em pacientes com DM2. O estudo inclui 117 pacientes, cada um deles recebeu dois implantes, perfazendo um total de 234 implantes. Os implantes foram restaurados após um período de cicatrização de 4 meses e acompanhados por 1 ano. Os autores avaliaram a sobrevivência e a estabilidade do implante em relação aos níveis de HbA1c. Os resultados deste estudo indicam que os níveis elevados de HbA1c em pacientes com DM2 não alteram a sobrevivência do implante. No entanto, alterações na cicatrização óssea precoce e na estabilidade do implante foram associadas à hiperglicemia, ou seja, ao controlo glicémico deficiente.

Lee et al. (2016) avaliaram os efeitos dos níveis glicémicos elevados na sobrevivência dos implantes dentários. Os valores incluídos no estudo refletem o nível médio de controlo glicémico ao longo de 60 a 90 dias, representando o período crítico para o metabolismo ósseo, cicatrização e osteointegração. Foram divididos em 3 grupos (sem DM, DM bem controlada e DM mal controlada). Não foi encontrada diferença estatística significativa no número de falhas de implantes entre os 3 grupos. Normalmente, pacientes com DM mal controlada não são considerados candidatos adequados para a terapia com implantes dentários. No entanto, estudos recentes demonstraram que os efeitos da hiperglicemia na terapia com implantes permanecem incertos. O estudo concluiu que se deve investigar mais sobre os efeitos prolongados dos níveis elevados de HbA1c, no entanto, este estudo demonstrou resultados favoráveis para a sobrevivência de implantes dentários em pacientes com níveis de HbA1c tão altos quanto 12,2%. Os resultados deste estudo são consistentes com estudos anteriores.

Uma investigação avaliou a sobrevida e complicações clínicas dos implantes dentários em indivíduos com DM 2 com controlo glicémico deficiente ($8.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 12.0\%$). As taxas de sobrevida foram de 98,6% após 1 ano e de 96,6% após 2 anos. Foram identificadas complicações em 29% dos casos, sendo a mais comum a mucosite peri implantar. Não houve correlação entre a HbA1c e as complicações observadas. Esta avaliação de 2 anos apoia a terapia com implantes em indivíduos com diabetes tipo 2 com controlo glicémico inadequado, demonstrando altas taxas de sobrevida com complicações limitadas. No entanto, estudos longitudinais a longo prazo

com grandes tamanhos de amostra serão necessários para confirmar estes resultados (Eskow, & Oates, 2017).

Um estudo retrospectivo de dois anos avaliou a influência da localização do implante em indivíduos com e sem diabetes mellitus tipo 2. Foram avaliadas 3 zonas (zona dos dentes anteriores, pré-molares e molares). Dentro dos limites do estudo, concluiu-se que não havia influência da localização do implante nos parâmetros clínicos e radiográficos em torno dos implantes dentários colocados em pacientes com e sem DM2 durante os 2 anos. Os resultados não mostraram influência estatisticamente significativa da localização do implante na maxila e mandíbula em pacientes com e sem DM2. A partir desses resultados, parece que a localização do implante nos maxilares não influencia os parâmetros inflamatórios peri-implantares e os níveis ósseos crestais. No entanto, é de ressaltar que vários fatores podem ter influenciado os resultados, o facto de não estarem incluídos no estudo fumadores, indivíduos acima de 60 anos (a perda óssea alveolar é significativamente maior em indivíduos com 60 anos em comparação com indivíduos relativamente mais jovens com 40 a 45 anos) ou pacientes com hiperglicemia, são parâmetros que podem ser considerados como potenciais limitações do presente estudo. Outra limitação é que os níveis de glicose foram medidos através da glicémia em jejum, está bem demonstrado que a medição dos níveis de hemoglobina A1c é mais confiável e fornece um controlo de 3 meses da diabetes em comparação com a medição da glicémia em jejum (Abduljabbar, Javed, Malignaggi, Vohra, & Kellesarian, 2017).

Tamam, & Turkyilmaz (2014) avaliaram os efeitos da hiperglicemia na corrosão do implante, pois esses efeitos são críticos para a biocompatibilidade e osteointegração. Demonstrou-se que o risco de corrosão dos implantes de titânio é maior sob altas concentrações de glicose e que isso pode estar associado a maiores falhas nos implantes em pacientes com DM. No entanto, mais estudos com amostras maiores são necessários para entender melhor este assunto. As soluções selecionadas (solução fisiológica de Ringer com ou sem dextrose) não foram imitações exatas do ambiente *in vivo* que estaria em contacto com o implante, devido à falta de sangue, proteínas, etc., o que pode ter alterado os resultados.

A fim de melhorar a compreensão das possibilidades da terapia com implantes em doentes com diabetes, foi realizada uma revisão baseada em diversos estudos realizados em seres humanos. As principais conclusões desta revisão foram as seguintes: (1) a taxa de sucesso de implantes em pacientes diabéticos tipo 2 variou de 85,7% a 100% por um

período de acompanhamento de 3 meses a 12 anos; (2) hemorragia à sondagem e perda óssea marginal aumentada em pacientes com aumento dos níveis de HbA1c; (3) a sobrevivência do implante não foi afetada pelos níveis elevados de HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2; (4) não houve diferença na cicatrização precoce (1 semana após a cirurgia de implante) com base nos níveis de HbA1c; (5) não houve correlação entre os níveis de HbA1c e as ocorrências de mucosite peri implantar; (6) o tempo para a cura dos grupos diabéticos moderadamente e mal controlados foi aproximadamente o dobro do necessário para os grupos de não diabéticos e de diabéticos bem controlados; (7) o protocolo restaurador tardio em pacientes diabéticos mal controlados resultou em sucesso clínico dos implantes (carga de implantes após 4 meses após a colocação, em comparação com 2 meses em pacientes saudáveis); (8) o implante de carregamento imediato em pacientes diabéticos com valores moderados de HbA1c foi bem sucedido; (9) a duração da diabetes e comprimento do implante foram preditores estatisticamente significativos de falha do implante. A partir desta revisão, pode-se dizer que o tratamento com implantes em pacientes diabéticos tipo 2 tem taxa de sucesso comparável a pacientes não diabéticos. Embora seja bom e também aconselhável ter os níveis de glicose no sangue controlados para pacientes diabéticos, desta forma, os implantes dentários não podem ser negados a um paciente diabético mal controlado, pois foram observadas boas taxas de sucesso em estudos em humanos. Existe um bom número de estudos em pacientes diabéticos bem controlados, mas com escassez de estudos em diabéticos mal controlados. Assim, mais estudos devem ser realizados e achados a serem relatados em relação a implantes em pacientes diabéticos mal controlados (Kasat, Ladda, Ali, Farooqui, & Kale, 2018).

III. Conclusão

Os implantes dentários são, atualmente, um tratamento seguro, previsível, eficaz e frequente no tratamento de pacientes desdentados. No entanto, o risco de falha do implante continua a ser uma preocupação para o Médico Dentista. O sucesso do implante vai depender, inicialmente, da osteointegração bem-sucedida. Os fatores que podem influenciar a osteointegração são diversos.

A diabetes mellitus tem sido considerada uma contraindicação relativa para a terapia com implantes devido à influência negativa que a hiperglicemia tem sobre as respostas biológicas. A DM está associada a um atraso na cicatrização das feridas, a um sistema de defesa do hospedeiro comprometido, a uma migração defeituosa dos leucócitos, a uma perturbação da fagocitose e a uma resposta inflamatória excessiva aos produtos microbianos. Isto ocorre devido a um aumento da interação AGE-RAGE, que é estimulada pela hiperglicemia, característica da diabetes. Desta forma, a hiperglicemia vai ter um impacto negativo no metabolismo ósseo, pois está associada a uma diminuição da diferenciação, proliferação e formação dos osteoblastos, bem como, a um aumento da diferenciação dos osteoclastos. O colagénio, a mineralização óssea, a microestrutura e a resistência óssea também se encontram comprometidos. Originando, deste modo, uma diminuição da formação óssea, um aumento da reabsorção óssea e uma cicatrização óssea defeituosa, prejudicando a osteointegração.

Estudos em animais demonstraram que a formação óssea ao redor dos implantes é maior em animais sem diabetes, e que ocorreu um comprometimento da cicatrização óssea em diabéticos. Observou-se, também, que a remodelação e regeneração óssea começou mais cedo e que o osso trabecular foi organizado de forma mais regular em animais com diabetes controlada. Comprovando, deste modo, que nos casos em que a diabetes se encontrava controlada ocorreu uma promoção da atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos, promovendo a remodelação óssea e o sucesso do implante. No entanto, os estudos com animais podem não refletir na íntegra o que é visto na prática clínica e dificultar a obtenção de conclusões sobre casos de colocação de implantes em humanos.

Estudos em humanos demonstraram uma diferença significativa entre diabéticos e não diabéticos quanto à perda óssea marginal, os indivíduos diabéticos apresentaram uma maior perda. Observou-se, também, que o tempo de cura dos diabéticos mal controlados foi aproximadamente o dobro relativamente aos não diabéticos ou

diabéticos bem controlados, e que o protocolo restaurador tardio em pacientes diabéticos mal controlados resultou em sucesso clínico dos implantes. Enquanto uns estudos concluíram que pacientes com DM apresentam um risco aumentado de falha do implante durante o período de osteointegração, outros demonstraram que a taxa de falha do implante não é maior entre indivíduos não diabéticos e diabéticos.

O controlo glicémico tem sido considerado um fator a ter em conta. Estudos demonstraram que a osteointegração bem-sucedida e as altas taxas de sucesso do implante podem ser conseguidas em indivíduos com diabetes bem controlada e que um mau controlo metabólico pode afetar negativamente a osteointegração, devido a um aumento do risco de cicatrização tardia, infeção e complicações micro/macrovaskulares. No entanto, estudos recentes têm vindo a demonstrar altas taxas de sobrevivência do implante independentemente do controlo glicémico. Observou-se em diversos estudos que o mau controlo glicémico influencia negativamente os níveis dos marcadores ósseos ao longo do primeiro ano, ocorrendo um atraso na osteointegração após a colocação do implante, contudo a estabilidade do implante quando avaliada a longo prazo, não apresenta diferença entre diabéticos e não diabéticos, nem mesmo em casos de HbA1c mal controlada. Inúmeros estudos realizados em pacientes com níveis elevados de HbA1c, relataram altas taxas de sobrevivência do implante com complicações limitadas. Embora estes resultados sejam promissores, estudos longitudinais a longo prazo, com uma amostra maior, serão necessários para confirmá-los. Desta forma, apesar de estudos anteriores terem relatado resultados positivos da terapia com implantes em pacientes com altos níveis de HbA1c, a maioria dos autores insiste em níveis de HbA1c controlados.

Concluindo, um paciente diabético pode recorrer ao tratamento com implantes dentários, desde que apresente um bom controlo glicémico. O Médico Dentista deve seguir algumas recomendações clínicas, com o objetivo de minimizar o risco de falha do implante, são elas:

- Controlo glicémico (HbA1c<7%) antes, durante e após a colocação do implante;
- Profilaxia antibiótica quando necessário;
- Bochechos de clorhexidina 0.12%;
- Consultas de controlo para monitorizar a higiene oral do paciente e reduzir o risco de infeções periodontais e peri implantares.

IV. Bibliografía

Abduljabbar, T., Javed, F., Malignaggi, V. R., Vohra, F., & Kellesarian, S. V. (2017). Influence of implant location in patients with and without type 2 diabetes mellitus: 2-year follow-up. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(9), 1188-1192.

Aguilar-Salvatierra, A., Calvo-Guirado, J. L., González-Jaranay, M., Moreu, G., Delgado-Ruiz, R. A., & Gómez-Moreno, G. (2016). Peri-implant evaluation of immediately loaded implants placed in esthetic zone in patients with diabetes mellitus type 2: a two-year study. *Clinical oral implants research*, 27(2), 156-161.

Alam, U., Asghar, O., Azmi, S., & Malik, R. A. (2014). General aspects of diabetes mellitus *Handb Clin Neurol*, 126, 211-22.

Albrektsson, T., Chrcanovic, B., Jacobsson, M., & Wennerberg, A. (2017). Osseointegration of Implants: A Biological and Clinical Overview. *JSM Dental Surgery*; 3, 2.

American Diabetes Association. (2019). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S13-S28.

American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement 1), S81-S90.

Annibali, S., Pranno, N., Cristalli, M. P., La Monaca, G., & Polimeni, A. (2016). Survival analysis of implant in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Implant dentistry*, 25(5), 663-674.

Bosshardt, D. D., Chappuis, V., & Buser, D. (2017). Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontology 2000*, 73(1), 22-40.

Brignardello-Petersen, R. (2017). No evidence of higher rates of implant failure in people with controlled diabetes. *The Journal of the American Dental Association*, 148(4), e5.

Busenlechner, D., Fürhauser, R., Haas, R., Watzek, G., Mailath, G., & Pommer, B. (2014). Long-term implant success at the Academy for Oral Implantology: 8-year follow-up and risk factor analysis. *Journal of periodontal & implant science*, 44(3), 102-108.

Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2014a). Reasons for failures of oral implants. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(6), 443-476.

Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2014b). Diabetes and oral implant failure: a systematic review. *Journal of dental research*, 93(9), 859-86

Chrcanovic, B. R., Kisch, J., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2016). Factors influencing early dental implant failures. *Journal of dental research*, 95(9), 995-1002.

Coelho, P. G., Pippenger, B., Tovar, N., Koopmans, S. J., Plana, N. M., Graves, D. T., ... & Dard, M. (2018). Effect of obesity or metabolic syndrome and diabetes on osseointegration of dental implants in a miniature swine model: a pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(8), 1677-1687.

da Costa, I. S., de Lima Rodrigues, I., da Silva, K. G., de Oliveira, T. S., Ribeiro, R. A., Rodrigues, R. A., ... & de Souza, J. N. L. (2015). A INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NA IMPLANTODONTIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Saúde & Ciência Online*, 4(3), 84-97.

Direção Geral de Saúde (2017). Programa Nacional para a Diabetes 2017.

Donos, N., & Calciolari, E. (2014). Dental implants in patients affected by systemic diseases. *British dental journal*, 217(8), 425.

Eskow, C. C., & Oates, T. W. (2017). Dental implant survival and complication rate over 2 years for individuals with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Clinical implant dentistry and related research*, 19(3), 423-431.

Ghiraldini, B., Conte, A., Casarin, R. C., Casati, M. Z., Pimentel, S. P., Cirano, F. R., & Ribeiro, F. V. (2016). Influence of glycemic control on peri-implant bone healing: 12-month outcomes of local release of bone-related factors and implant stabilization in type 2 diabetics. *Clinical implant dentistry and related research*, 18(4), 801-809.

- Guglielmotti, M. B., Olmedo, D. G., & Cabrini, R. L. (2019). Research on implants and osseointegration. *Periodontology 2000*, 79(1), 178-189.
- Hashiguchi, C., Kawamoto, S. I., Kasai, T., Nishi, Y., & Nagaoka, E. (2014). Influence of an antidiabetic drug on biomechanical and histological parameters around implants in type 2 diabetic rats. *Implant dentistry*, 23(3), 264-269.
- He, J., Zhao, B., Deng, C., Shang, D., & Zhang, C. (2015). Assessment of implant cumulative survival rates in sites with different bone density and related prognostic factors: an 8-year retrospective study of 2,684 implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 30(2).
- Hupp, J., Ellis, E., & Tucker, M. R. (2015). *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea* (6ª Edição). Elsevier Brasil.
- International Diabetes Federations (IDF) Diabetes Atlas 8th Edition (2017), ISBN: 978-2-930229-87-4
- Javed, F., & Romanos, G. E. (2009). Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *Journal of periodontology*, 80(11), 1719-1730.
- Kasat, V., Ladda, R., Ali, I., Farooqui, A. A., & Kale, N. (2018). Dental implants in type 2 diabetic patients: A review. *Journal of Oral Research and Review*, 10(2), 96.
- Katyayan, P. A., Katyayan, M., & Shah, R. J. (2013). Rehabilitative considerations for dental implants in the diabetic patient. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 13(3), 175-183.
- Kerner, W., & Brückel, J. (2014). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 122(07), 384-386.
- King, S., Klineberg, I., Levinger, I., & Brennan-Speranza, T. C. (2016). The effect of hyperglycaemia on osseointegration: a review of animal models of diabetes mellitus and titanium implant placement. *Archives of osteoporosis*, 11(1), 29.
- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (6ª Edição). John Wiley & Sons.

Lee, J. W. Y., & Bance, M. L. (2019). Physiology of Osseointegration. *Otolaryngologic Clinics of North America*.

Lee, J. S., Tolomeo, P. G., & Miller, E. J. (2016). Effects of glycemic control in patients with type II diabetes mellitus on dental implant survival. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 74(9), e56.

Liu, Z., Zhou, W., Tangl, S., Liu, S., Xu, X., & Rausch-Fan, X. (2015). Potential mechanism for osseointegration of dental implants in Zucker diabetic fatty rats. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(8), 748-753.

Lucas, R. R. S. (2014). Fatores que afetam a osseointegração dos implantes—uma revisão. *International Journal of Science Dentistry*, 1(39).

Marin, C., Luyten, F. P., Van der Schueren, B., Kerckhofs, G., & Vandamme, K. (2018). The impact of type 2 diabetes on bone fracture healing. *Frontiers in endocrinology*, 9, 6.

Misch, C. E. (2015). *Prótese Sobre Implantes Dentais* (2ª Edição). Elsevier Brasil.

Mohajerani, H., Roozbayani, R., Taherian, S., & Tabrizi, R. (2017). The risk factors in early failure of dental implants: a retrospective study. *Journal of Dentistry*, 18(4), 298.

Moraschini, V., Barboza, E. S. P., & Peixoto, G. A. (2016). The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(10), 1237-1245.

Moraschini, V., Poubel, L. D. C., Ferreira, V. F., & dos Sp Barboza, E. (2015). Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 44(3), 377-388.

Nandal, S., Ghalaut, S. H., & Nagar, P. (2014). Osseointegration in Dental Implants: A Literature Review. *Indian J Applied Research*, 4, 411-3.

Napoli, N., Chandran, M., Pierroz, D. D., Abrahamsen, B., Schwartz, A. V., & Ferrari, S. L. (2017). Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(4), 208.

- Naujokat, H., Kunzendorf, B., & Wiltfang, J. (2016). Dental implants and diabetes mellitus—a systematic review. *International journal of implant dentistry*, 2(1), 5.
- Oates Jr, T. W., Galloway, P., Alexander, P., Green, A. V., Huynh-Ba, G., Feine, J., & McMahan, C. A. (2014). The effects of elevated hemoglobin A1c in patients with type 2 diabetes mellitus on dental implants. *The Journal of the American Dental Association*, 145(12), 1218-1226.
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Cavan, D., Shaw, J. E., & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-50.
- Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes (2016). ISBN: 978-989-96663-2-0.
- Sowndarya, B., Geetha, R. V., & Thangavelu, L. (2019). Public awareness on diabetes mellitus on oral health and general health. *Drug Invention Today*, 12(1).
- Tamam, E., & Turkyilmaz, I. (2014). Effects of pH and elevated glucose levels on the electrochemical behavior of dental implants. *Journal of Oral Implantology*, 40(2), 153-159.
- Tamimi, F., & Wu, X. (2017). Osseointegration Pharmacology. *JDR Clinical & Translational Research*, 2(3), 211-213.
- Tao, Z., Shi, A., & Zhao, J. (2015). Epidemiological perspectives of diabetes. *Cell biochemistry and biophysics*, 73(1), 181-185.
- Trindade, R., Albrektsson, T., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2016). Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clinical implant dentistry and related research*, 18(1), 192-203.
- Trindade, R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2015). Current concepts for the biological basis of dental implants: foreign body equilibrium and osseointegration dynamics. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 27(2), 175-183.

World Health Organization. (2016). Global report on diabetes. World Health Organization.

Zhou, W., Tangl, S., Reich, K. M., Kirchweger, F., Liu, Z., Zechner, W., ... & Rausch-Fan, X. (2019). The Influence of Type 2 Diabetes Mellitus on the Osseointegration of Titanium Implants With Different Surface Modifications—A Histomorphometric Study in High-Fat Diet/Low-Dose Streptozotocin-Treated Rats. *Implant dentistry*, 28(1), 11-19.