



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA



ROGÉRIO MARGONAR

CIRURGIÃO – DENTISTA

**INFLUÊNCIA DO *DIABETES MELLITUS* E DA
INSULINOTERAPIA NA OSSEOINTEGRAÇÃO.
ANÁLISE POR TORQUE REVERSO EM TÍBIAS DE
COELHOS**

ARARAQUARA

2002

Rogério Margonar

**INFLUÊNCIA DO *DIABETES MELLITUS* E
DA INSULINOTERAPIA NO REPARO
ÓSSEO AO REDOR DE IMPLANTES
OSSEOINTEGRÁVEIS EM COELHOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre (Área de Concentração: Periodontia).

Orientador:

Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior

Co-Orientadora:

Prof^a Dr^a Maria Teresa Pepato

ARARAQUARA

2002

Margonar, Rogério
Influência do *Diabetes Mellitus* e da insulino-terapia na
osseointegração. Análise por torque reverso em tíbias de coelhos/ Rogério
Margonar -- Araraquara : [s.n.], 2002.
88 f. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

1. *Diabetes Mellitus* 2. Tratamento insulínico 3. Implantes
osseointegráveis 4. Titânio 5. Osseointegração 6.
Torque reverso I. Título.

DADOS CURRICULARES

ROGÉRIO MARGONAR



NASCIMENTO 24/12/1973 - Araraquara-SP

FILIAÇÃO Edelcio Margonar

Neuza Maria de Mattos Margonar

1994-1997 Curso de Graduação

Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP

1998-2000 Curso de Especialização em Implantodontia, promovido pela
APCD-Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas-Regional de
Araraquara.

2000-2002 Curso de Pós-Graduação em Periodontia, nível de Mestrado, na
Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP

**“O sábio não é o homem que fornece as
verdadeiras respostas, é aquele que faz as
verdadeiras perguntas”**

(Claude Levi-Strauss)



Dedico esse trabalho

À **Deus**, pela vida e oportunidades concedidas, espero poder retribuir e ser merecedor de tudo isso.

À minha família, meus pais, ***Edelcio Margonar*** e ***Neuza Maria de Mattos Margonar***, e meus irmãos, ***Regiane Margonar*** e ***André Luis de Mattos***, pelo prazer de poder desfrutar do convívio de vocês, apoio, incentivo e pela colaboração e compreensão nos momentos mais difíceis deste trabalho.

À ***Carol***, por toda a atenção, carinho e paciência.

Agradecimentos Especiais

Ao orientador **Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior**, por incentivar e acreditar em nosso trabalho, pela paciência com nossos erros, mostrando sempre o caminho, dando o verdadeiro sentido à pesquisa científica.

À **Prof^a Dr^a Maria Teresa Pepato**, pela competência, carinho e prestatividade com que nos recebeu durante todo o estudo.

Ao **Prof. Dr. Elcio Marcantonio**, pelo exemplo de profissional, amigo e ser humano. Obrigado pelo entusiasmo e estímulos incansáveis!. Muito obrigado por tudo.

À **Prof^a Dr^a Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio**, pelo carinho e atenção durante todo o curso.

Aos amigos **Bia, Celso e Marinella**, pela brilhante e intensa participação durante o nosso trabalho, pela amizade e pelo companheirismo. Muito obrigado!

Aos amigos **Carol, Cliciane, Cris, Esmeralda, Karina, José Marcos, Luis e Rodrigo**, pela convivência e amizade.

Aos **Profs. Drs. Carlos Rossa Júnior, Benedito Egbert Corrêa de Toledo, Joni Augusto Cirelli, José Eduardo Sampaio, Ricardo Samih Georges Abi Rached, Silvana Regina Perez Orrico**, pelo interesse, pela dedicação e pelos conhecimentos transmitidos durante nossa formação.

Agradecimentos

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, nas pessoas de seu Diretor, Prof. Dr. Ricardo Samih Georges Abi Rached, e Vice-Diretor, Prof. Dr. Roberto Miranda Esberard.

À Coordenadora do Curso de Pós-graduação - Área de Periodontia, Prof^a Dr^a Rosemary Adriana Chiérnici Marcantonio, e a todos os professores que contribuíram para os nossos conhecimentos durante o curso.

À Prof^a Regina Célia Vendramini, pela colaboração nos exames glicêmicos.

Ao Sr. Rodolfo Candia Alba Júnior, da Conexão[®], pela simplicidade e rapidez com que nos atendeu.

Ao Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Junior, pelo valioso auxílio no desenvolvimento do estudo

Aos funcionários Valéria de Oliveira Alves e Celso Luis Borsato, por toda a colaboração e eficiência durante a parte experimental do projeto

Ao Prof. Dr. Romeu Magnani, do Instituto de Química-UNESP pela valiosa ajuda no desenvolvimento estatístico do estudo

À FAPESP, pelo auxílio financeiro que possibilitou a aquisição do material necessário para a realização deste estudo

À CAPES, pela bolsa concedida durante o curso.

Ao amigo Gibson Luis Pilatti, pela colaboração na idealização do projeto.

A Regina Lúcia da Silva, pelo apoio, organização e atenção (mesmo que ocupada) durante todo o curso e experimento.

Muito obrigado!

A todos os funcionários da Disciplina de Periodontia, Ana Claudia G.C. Miranda, Aparecida E. Goldoni Garcia, Maria do Rosário B. Clemente, Maria Teresinha Galli, Maria José da S.

Michelon, pela competência e atenção que nos foi dada durante o curso.

A todos os funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas-UNESP que participaram direta ou indiretamente no estudo.

Aos funcionários da Biblioteca da FOAr.-UNESP, especialmente à Maria José Peron, pela ordenação bibliográfica.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da FOAr.-UNESP.

À Maria Lúcia C. Montoro, pela cuidados na revisão deste manuscrito.

Ao amigo Daniel, pelo auxílio na elaboração das fotografias.

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO.....	11
2-REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1-Estudos em Animais.....	17
2.2- Estudos em Humanos.....	30
3-PROPOSIÇÃO.....	40
4-MATERIAL E MÉTODO.....	41
5-RESULTADO.....	56
6-DISCUSSÃO.....	61
7-CONCLUSÃO.....	69
8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
ANEXOS	80
RESUMO	87
ABSTRACT.....	88

1 Introdução



A implantodontia atual fornece aos pacientes e aos profissionais uma opção adicional de tratamento anteriormente não disponível para melhorar a estética e a função.

Devido a falhas na utilização de implantes e à falta de estudos clínicos bem controlados, essa modalidade de tratamento não foi bem aceita inicialmente pela comunidade odontológica.⁴⁸ Após estudos do Prof. Per Ingvar Bränemark e sua equipe,⁷ uma importante observação clínica revolucionou a implantodontia: “o sucesso do tratamento consistia no contato direto entre osso e implante em função, sem interposição de qualquer outro tecido”. Em 1977, Bränemark et al.⁸ utilizaram pela primeira vez o termo osseointegração e, desde então, vários estudos foram realizados mudando-se conceitos e aprimorando-se técnicas sempre buscando melhorar a previsibilidade do tratamento com implantes dentais osseointegráveis (IDO).

A aplicabilidade e o sucesso dos implantes osseointegrados em pacientes saudáveis têm sido estudados extensivamente.^{1,2,29,32} Resultados longitudinais foram apresentados para reabilitações de pacientes totalmente ou parcialmente desdentados. As taxas de sucesso de 78% em maxila edêndula e 86% na mandíbula durante um período de 15 anos de observação (Adell,1990),² de 92% na maxila e 94% na mandíbula parcialmente edêntula por um período de observação de 5 anos (Lekholm et al., 1994)²⁹ e de 97,2% na recolocação de um dente após 3 anos de observação (Laney et al., 1994)²⁸ foram encontradas na literatura.

Um importante co-fator para o sucesso na reabilitação com implantes é o critério de seleção do paciente. Embora o tratamento de pacientes saudáveis tenha se mostrado seguro, a instalação de implantes permanece duvidosa para os pacientes com problemas anatômicos e sistêmicos, como doenças cardiovasculares, artrite e diabetes (Fiorellini & Nevins, 2000).¹⁴

O *Diabetes Mellitus* é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, que resulta de falhas na secreção e/ou ação da insulina, hormônio produzido pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Entre os principais tipos de diabetes, têm-se o 1 e o 2, o primeiro decorrente de uma deficiência total de insulina e o tipo 2 de

uma hipoinsulinemia, normo ou hiperinsulinemia, encontrando-se, nestes últimos dois casos, uma resistência tecidual à insulina.⁵¹ Em ambos os tipos, além da alteração do metabolismo de carboidratos, originada da deficiência insulínica, são observadas também alterações do metabolismo de proteínas, lipídeos e de eletrólitos.^{9,14,19,20,27,47,51,52,53,56}

Complicações sistêmicas têm sido relacionadas ao aumento da glicose sanguínea e a uma família de moléculas irreversíveis chamadas de produto final da glicolisação avançada (AGEs).^{9,27} As AGEs se acumulam por anos causando alterações no colágeno e nas proteoglicanas da matriz extracelular.^{9,47,52,53}

As complicações sistêmicas do *Diabetes Mellitus* apresentam-se como doenças macrovasculares, microvasculares e neuropáticas. Todas essas manifestações acabam comprometendo o processo de cicatrização dos pacientes diabéticos, assim como a formação e a remodelação óssea.^{19,20,40,42,53,56}

Como variações na formação óssea podem ser observados:

- inibição da formação da matriz colágena
- alterações na síntese de proteínas
- aumento no período para mineralização do tecido osteóide

- redução no *turnover* ósseo
- diminuição do número de osteoblastos e osteoclastos
- alteração do metabolismo ósseo
- redução na produção de osteocalcina

(Fonte: Fiorellini & Nevins, 2000).¹⁴

O *Diabetes Mellitus* é um dos mais importantes problemas mundiais de saúde da atualidade, tanto em termos de número de pessoas afetadas, incapacitação, mortalidade prematura, como dos custos envolvidos no seu controle e no tratamento de suas complicações. Há uma tendência ao aumento de sua prevalência, e projeções para essa década indicam que, entre os anos 2000 e 2010, deverão existir de 175 milhões a 239 milhões de diabéticos em todo o mundo. Este aumento deverá ocorrer devido, entre outras razões, à longevidade progressiva das populações e às modificações sócio-culturais induzidas pela urbanização.⁴⁶

Estima-se que no Brasil existam mais de 5 milhões de diabéticos, dos quais metade desconhece o diagnóstico. De acordo com o "Censo Nacional de Diabetes" realizado em 1988, na população brasileira entre 30 e 69 anos, a prevalência era de 7,6%, magnitude semelhante à de países desenvolvidos. A doença acomete igualmente homens e mulheres e aumenta de modo considerável com a idade.⁴⁶

Uma alta correlação tem sido relatada na literatura entre a doença periodontal, o diabetes e a perda dental.^{12,31,35,37,54} Também a presença do diabetes tem sido considerada por vários autores como uma relativa contra-indicação à instalação de IDO,^{4,6,14} havendo ainda carência de estudos avaliando o efeito desse distúrbio e/ou seu controle com insulina no sucesso da osseointegração.

O fenômeno da osseointegração há muito é amplamente discutido na literatura. Estudos envolvendo análises histológicas e de resistência ao torque reverso são também bastante relatados.^{3,10,11,21,25,26,38,39,43} Entretanto, no que se refere ao teste de torque, nenhum trabalho foi realizado em coelhos diabéticos e diabéticos controlados.

Assim sendo, existe uma grande importância de se realizar estudos pré-clínicos e clínicos com a finalidade de pesquisar o efeito exercido pelo diabetes e da insulino-terapia no reparo ósseo ante a instalação de implantes osseointegrados.

Por essas razões, julgamos apropriada a realização deste experimento, que avalia a resistência dos implantes por meio do teste de torque reverso.

2 Revisão da literatura



Com o objetivo de facilitar a leitura e compreensão, o capítulo *Revisão de literatura* será dividido em dois tópicos: trabalhos realizados em animais e em humanos.

2.1-ESTUDOS EM ANIMAIS

Takeshita et al. (1997)⁴⁹ realizaram um dos primeiros estudos sobre a influência do diabetes na interface osso-implante de hidroxiapatita. Foram utilizados 40 ratos machos (Wistar King A) com 5 semanas de idade, separados em dois grupos: Diabético Induzido (DI - 30 ratos) e Controle (C - 10 ratos). O Grupo DI recebeu injeção intraperitoneal (100 mg/kg) de Estreptozotocina (STZ) e o Grupo C somente injeção de água destilada. Os animais receberam implantes de hidroxiapatita (HA) densa de 1,5mm x 1,0 mm abaixo da junta

do joelho. Todos os ratos receberam marcadores ósseos aos 14 e 28 dias após a implantação, sendo sacrificados na 12ª semana. Posteriormente ao sacrifício, o processamento histológico (Donath & Breuner, 1982)¹³ foi realizado para obtenção de espécimes não descalcificados com cortes de 30 µm de espessura. As secções obtidas foram coradas com Azul de Toluidina e analisadas através de um programa captador de imagens, microscopia óptica e microscópio confocal laser, avaliando-se o porcentual do contato ósseo (P). Por meio da microscopia óptica, os autores observaram, no grupo controle, um completo contato do tecido ósseo cortical com o parafuso de implantação e, na área medular, o envolvimento por um osso lamelar. Também foram encontradas algumas células semelhantes a osteoblastos nas lacunas ósseas, apondo-se ao titânio. No grupo diabético induzido (DI), o implante foi parcialmente envolvido por osso compacto. Na região medular, o implante foi envolvido por uma fina camada de osso lamelar. Células semelhantes a fibroblastos, paralelas à superfície do titânio, foram observadas em áreas sem nenhum contato ósseo. A microscopia confocal a laser revelou a presença dos marcadores no tecido ósseo e na interface osso-implante. Uma pequena quantidade de tecido ósseo aumentou do 28º ao 84º dia, não havendo diferença entre o grupo controle e o grupo diabético induzido em relação à direção da formação óssea.

De acordo com a análise das imagens, o grupo controle mostrou porcentual de contato osso/implante (96%) estatisticamente maior ($p < 0,005$) que o grupo diabético induzido (69,7%). A espessura e a área de contato osso-implante também foram superiores estatisticamente ($p < 0,001$) no grupo controle ($C = 28 \mu\text{m}$, $9,1 \times 10^{-2} \text{mm}^2$, $DI = 15,4 \mu\text{m}$, $3,6 \times 10^{-2} \text{mm}^2$). O osso cortical quase não apresentou diferenças entre o controle e o diabético induzido; entretanto, a osseointegração na região medular apresentou-se prejudicada no grupo diabético induzido, quando comparada ao grupo controle. Alterações na produção de colágeno e diminuição da concentração de cálcio e fósforo no sangue são as possíveis razões encontradas na literatura para alteração no processo cicatricial em diabéticos. Com isso, os autores sugeriram que a condição óssea da área receptora do implante é um importante fator a ser analisado durante a instalação do mesmo em animais diabéticos.

Yama et al. (1997)⁵⁵ compararam a quantidade de formação óssea e a sua distribuição ao redor de implantes de hidroxiapatita instalados em animais diabéticos e sadios. Foram empregados 10 ratos Wistar King A divididos em 2 grupos. Uma dose de Estreptozotocina (STZ 80 mg/kg) foi administrada em 5 desses animais para a indução do diabetes

(Grupo DI). O grupo controle recebeu apenas injeção de soro fisiológico. Implantes de 1,5 mm x 1,0 mm de hidroxiapatita (HA) foram instalados 10 mm abaixo do joelho. Os marcadores ósseos foram administrados através da veia jugular externa - no 7^o dia, calceína (CAL – 8 mg/kg); no 14^o, complexo de alizarina (ALC-2% em solução salina); no 21^o dia, tetraciclina (TC-10 mg/kg) -, e os animais sacrificados no 28^o dia após a instalação de implantes osseointegrados. Em ambos os grupos, a formação óssea ocorreu da superfície dos implantes de hidroxiapatita para o endóstio, perióstio ou medular óssea. No grupo controle, a formação óssea ao redor dos implantes de HA próximo do endóstio e do perióstio apresentou as três camadas dos marcadores ósseos, mas no grupo diabético a densidade do marcador ósseo após o 21^o dia foi baixa. Na região lateral do implante (longe do endóstio e do perióstio), houve considerável menor formação óssea no grupo controle e, no Grupo DI, a formação óssea foi praticamente suprimida. Esses resultados indicaram que a formação óssea ao redor dos implantes de HA instalados em ratos foi comprometida pelo diabetes a partir do 21^o dia e suprimida na área distante do endóstio e perióstio.

Takeshita et al. (1998)⁵⁰, por meio de microscopia de fluorescência e óptica e sistema de processamento de

imagens, avaliaram a diferença de formação óssea ao redor de implantes de titânio de 1,5 mm x 1,0 mm inseridos em ambas as tíbias de 24 ratos diabéticos (STZ 100 mg/kg intraperitoneal) e de 24 animais controle por um período de 7, 28, 56 e 84 dias após a implantação. Amostras de sangue foram coletadas para verificação do diabetes através do teste da glicose oxidase antes da cirurgia e no dia do sacrifício. Espécimes com espessura de 30 μ m foram analisados quantificando-se a porcentagem do contato ósseo, que foi dada pela divisão da altura de contato ósseo pela circunferência do implante multiplicada por 100. A espessura do contato ósseo foi medida em 20 pontos, sendo utilizado o teste-t para análise estatística. Os implantes do grupo controle foram envolvidos por uma camada óssea. Os implantes do grupo diabético induzido também foram rodeados por uma camada óssea. Em contrapartida, células adipócitas foram observadas em abundância no grupo diabético induzido quando comparado ao controle. A avaliação quantitativa mostrou que o grupo controle apresentou significativamente maior porcentagem de contato, espessura e área óssea quando comparado ao diabético. Em consequência, o estudo sugere que o diabetes impede a formação óssea ao redor de implantes de titânio em ratos.

Nevins et al. (1998)³³ analisaram o processo de cicatrização óssea em ratos diabético-induzido com estreptozotocina (STZ) e ratos controle. Foram utilizados 20 animais machos Sprague-Dawley divididos em grupos teste (administração intraperitoneal de 70 mg/kg de STZ) e controle (animais sadios). Cada animal recebeu 3 implantes revestidos por Plasma-Spray (TPS) de 2 mm x 1 mm na tíbia direita, sendo sacrificados em dois períodos experimentais: 28 e 56 dias após a cirurgia. Foram obtidos espécimes não descalcificados, sendo analisados densidade óssea medular, porcentagem de contato osso/implante e contato ósseo medular por meio de imagem digitalizada. Os resultados não mostraram diferenças significativas na densidade óssea medular e na quantidade de osso formado entre os grupos analisados e os períodos. Entretanto, a porcentagem de contato osso-implante foi significativamente menor para os animais do grupo diabético em ambos os períodos. Portanto, o diabetes afetou o processo de osseointegração ao redor de implantes TPS em ratos.

Fiorellini et al. (1999)¹⁵ avaliaram o processo de cicatrização óssea ao redor de implantes em 10 ratos machos Sprague-Dawley com 40 dias de idade. Foi realizada administração de STZ 70 mg/kg intraperitoneal para a indução

do diabetes em 5 animais, sendo considerados diabéticos os animais com nível glicêmico maior que 350 mg/dL. Os outros 5 animais foram incluídos no grupo controle permanecendo saudáveis. Os animais diabéticos receberam injeções diárias de insulina para controle da glicose sanguínea, que foi monitorada pelo método da glicose oxidase. Cada animal recebeu a instalação de 3 implantes com superfície plasma-spray (TPS) de 2 mm x 1 mm na tíbia direita. Após 28 dias da cirurgia, os ratos foram sacrificados e as peças foram fixadas em formol 10%. Espécimes não descalcificados foram obtidos para análise do tecido ósseo ao redor dos implantes. Todos os animais do grupo teste apresentaram uma taxa de glicemia igual ou superior a 350 mg/dL, com média em torno de $510 \pm 58,1$ mg/ml após a administração de STZ. No momento da instalação dos parafusos (após o início da administração diária de insulina), a média glicêmica foi de $194 \pm 88,6$ mg/dL e no do sacrifício foi de $145 \pm 64,4$ mg/dL. Foi encontrada uma maior densidade óssea, porém um menor contato do osso medular com o implante para o grupo teste quando comparado ao controle. De acordo com os resultados, os autores sugeriram que o diabetes controlado ainda pode ser um fator de risco para o sucesso dos implantes, pois o uso de insulina não restaurou todas as funções alteradas pela síndrome nesse estudo em ratos.

Gerritsen et al. (2000)¹⁷ estudaram o efeito do *Diabetes Mellitus* sobre a resposta tecidual (pele e osso) em implantes transepiteliais ancorados no tecido ósseo de coelhos. Foram utilizadas 28 fêmeas com idade em torno de 3 meses e peso de aproximadamente 2 kg a 3 kg. Em 16 animais, o *Diabetes Mellitus* foi induzido através da administração de aloxana monohidratada (100 mg/kg) na veia lateral da orelha. A confirmação do diabetes ocorreu no terceiro dia após a administração de aloxana (>10mM) em 12 dos animais, tendo todos eles permanecido diabéticos por todo o experimento. Cada animal recebeu 2 implantes de titânio (Ti) e 2 implantes com superfície tratada (Ti/Ca-P) na diáfise das tíbias esquerda e direita próxima ao ângulo do joelho. Os coelhos foram radiografados no momento da cirurgia e após 12 semanas. Inspeção clínica do tecido periimplantar foi realizada nas 4^a, 8^a e 12^a semanas após a cirurgia. Os animais foram sacrificados 20 semanas após a instalação dos implantes, e as tíbias fixadas em formol tamponado a 4%. Após a desidratação, o excesso de tecido foi removido e as amostras foram embebidas em metilmetacrilato. Secções axiais de aproximadamente 10 µm de espessura foram obtidas e coradas com fucsina básica e azul de metileno. As medidas foram feitas no osso cortical, tendo a

análise mostrado não haver diferenças em relação ao tecido mole entre os animais diabéticos e controle. Na região cortical o osso estava em íntimo contato com o implante em ambos os grupos. No controle, os implantes com superfície de fosfato de cálcio mostraram um maior crescimento da cortical óssea para a região medular, não sendo, porém, este fato observado no grupo diabético. A densidade óssea para ambos os tipos de implantes foi estatisticamente menor nos animais diabéticos para 200 μm , 400 μm e 600 μm de distância da superfície do implante em todas as áreas analisadas (medular e cortical). Entretanto, não houve diferença na densidade óssea entre os grupos em áreas que não sofreram o trauma cirúrgico. Também, a densidade e o contato ósseo não mostraram ser diferentes entre os tipos de implantes. Em geral, o diabetes revelou não apresentar reações adversas a ponto de não osseointegrar os implantes instalados em osso cortical. Esse fato, segundo os autores, se deve a uma boa estabilidade primária obtida. A porcentagem de contato osso/implante foi semelhante entre os grupos de animais diabéticos e controle. Os autores salientaram que este fato pode ter ocorrido devido ao local de instalação do implante ser uma área de predominância cortical.

McCracken et al. (2000)³⁰ analisaram a resposta óssea à liga de titânio (Ti-6Al-4V) colocada em 32 ratos machos (Sprague-Dawley) com 4 meses de idade, pesando entre 350 g e 375 g. Dezesesseis desses animais receberam dose única de STZ (65 mg/kg) 5 dias antes da cirurgia. Amostra de urina foi coletada para confirmar a instalação do diabetes. Os animais dos grupos controle e teste receberam implantes de 8 mm x 1,5 mm na tíbia. Os ratos foram sacrificados em período único de 14 dias após a instalação do implante, e amostras sanguíneas foram coletadas durante o experimento para verificação da glicose, osteocalcina e fosfatase alcalina. As tíbias foram removidas e fixadas em formalina tamponada por 12 horas. Após tratamento de rotina para espécimes não descalcificados, cortes seriados foram realizados na espessura de 60 µm. Através da captura de imagens, analisaram o percentual de osseointegração e volume ósseo, além da frequência de contato ósseo formado em 5 regiões. Os resultados mostraram diferenças significativas obtidas através do teste estatístico MANOVA. Os animais do grupo diabético apresentaram uma taxa de osseointegração menor (16,2%) que os do grupo controle (24,5%). Em relação ao volume ósseo, de maneira surpreendente, o valor foi de 25% para os animais diabéticos e 6,2% para os controles. A medida de osteocalcina foi menor

para os animais diabéticos quando comparado ao controle, contudo a fosfatase alcalina revelou-se superior nos animais diabéticos. Em resumo, as áreas onde o contato ósseo foi menor no momento da cirurgia, como na região medular, a osseointegração mostrou ser maior no grupo controle. Entretanto, onde o contato osso/implante ocorreu no momento da cirurgia, não houve diferença entre os grupos controle e diabético.

Giglio et al. (2000)¹⁸ avaliaram a influência do diabetes no reparo ósseo ante a colocação de implantes laminados em ratos diabéticos e sadios. Para o estudo foram utilizados 40 ratos machos Wistar pesando em torno de 47 g, dos quais 20 (grupo teste) receberam injeção intraperitoneal de STZ (65 mg/kg) diluída em tampão citrato com pH 4,5. Após dois dias, amostra sanguínea foi coletada para verificação da glicose, sendo considerados diabéticos os animais com glicemia superior a 180 mg/dL. Os animais dos grupos teste e controle receberam a instalação de implante laminar de 6 mm x 1 mm x 0,1 mm na tíbia direita 20 dias após a administração de STZ. Os animais foram sacrificados 14 e 30 dias após a instalação dos implantes. As tíbias foram separadas do tecido mole, colocadas em formol a 20% e radiografadas. Após processamento histológico, foram realizados cortes de 30 µm

a 50 µm e corados com azul de toluidina a 1%. Os espécimes foram analisados (porcentagem de contato osso/implante e volume do tecido ósseo periimplantar) através da digitalização de imagem com o auxílio de um software específico e emprego do teste estatístico ANOVA. O peso dos animais diabéticos foi significativamente menor do que o dos ratos controle (33% e 26%, respectivamente, para os períodos de 14 e 30 dias). Em relação à glicose sanguínea, os ratos diabéticos tiveram um aumento de 125% e 151%, respectivamente, nos períodos de 14 e 30 dias quando comparados ao controle. Os estudos histométricos revelaram menor porcentagem de osseointegração para o grupo diabético em relação ao controle em ambos os períodos, 14 e 30 dias (40% e 42% respectivamente, $P < 0,001$). O volume de osso novo formado foi maior no grupo diabético aos 14 dias pós-implantação e menor aos 30 dias ($P < 0,001$). Os autores concluíram que houve um retardo no reparo ósseo nos animais diabéticos em relação à qualidade e à quantidade do tecido ósseo formado. Os motivos desses resultados podem ser atribuídos:

1. à redução de insulina, a qual diminui a produção de colágeno;
2. ao *turnover* ósseo deprimido devido à inativação dos osteoblastos seguido da maior atividade osteoclástica;

3. à diminuição da síntese de proteína e à atividade da fosfatase alcalina em osteoblastos;
4. às variações nos componentes da matriz extracelular e ao metabolismo ósseo causado pelos produtos finais da glicolização;
5. à redução na mineralização óssea.

Siqueira (2000)⁴⁵ avaliou a influência do *Diabetes Mellitus* no reparo ósseo de implantes metálicos de titânio instalados em ratos. Foram utilizados 34 ratos machos Wistar, 10 animais do grupo controle (C), 12 do grupo diabético (D) e 12 do grupo diabético tratado com insulina (DC). Os animais do Grupo D e DC receberam aloxana (42 mg/Kg i.v.) e os DC receberam 2 unidades de insulina diariamente. O tratamento com insulina iniciou-se no 2º ou 10º dia após a injeção de aloxana. Implantes cilíndricos de titânio (usinados e jateados) foram inseridos nas tíbias direita e esquerda dos animais no dia seguinte à injeção de aloxana. Os animais foram sacrificados no 10º e no 21º dia após a cirurgia. O estudo experimental incluiu a realização de teste de resistência mecânica (torque reverso para remoção), de análise histológica e histomorfométrica do conjunto osso-implante à microscopia de luz e de análise ultraestrutural da interface à microscopia eletrônica de transmissão. Os valores de torque

entre os implantes usinados ou jateados dos animais diabéticos, controle e diabéticos controlados não apresentaram diferenças estaticamente significantes. Esse fato pode ter ocorrido devido ao curto período estudado e ao tamanho dos implantes inseridos. Foram observadas diferenças morfológicas à microscopia de luz do conjunto osso-implante entre os grupos controle e diabético, 21 dias após a cirurgia. A análise histométrica indicou redução significativa do crescimento ósseo e da superfície de contato osso/implante dos animais diabéticos comparados com seus respectivos controles. A análise ultraestrutural à microscopia eletrônica de transmissão revelou a presença de células semelhantes a condrócitos na interface tecido ósseo/implante em animais diabéticos, sugerindo um retardo no processo de regeneração óssea. O tratamento dos animais diabéticos com insulina corrigiu as alterações observadas.

3.2 - ESTUDOS EM HUMANOS

Rothchild (1963)⁴¹ é o autor de um dos primeiros relatos na literatura sobre a reabilitação com implantes em sujeitos diabéticos. Tratava-se de um caso clínico em que a paciente diabética controlada (alimentação e insulina), de 65 anos de idade, havia perdido os dentes por doença periodontal

e cárie. Várias dentaduras inferiores já haviam sido confeccionadas para a paciente sem resultados satisfatórios. Foi então realizada a instalação de um implante justaósseo na mandíbula e uma dentadura foi fixada nesse implante. Durante um acompanhamento de dois anos, a paciente relatou conforto mastigatório, e a avaliação clínica revelou boas condições do tecido mole e do implante.

Shernoff et al. (1994)⁴⁴ realizaram um estudo longitudinal em 100 pacientes do sexo masculino diabéticos tipo 2 que receberam implantes osseointegrados em 13 centros médicos. Três diferentes tipos de implantes foram usados nos pacientes (Dentsply, Nobelpharma e Interpore International), tendo cada centro participante selecionado um desses fabricantes para implantes e sistemas. Todos os pacientes receberam exame médico e acompanhamento durante o estudo, com alguns pacientes submetendo-se a regime alimentar, dieta mais agentes hipoglicemiantes ou a insulinoaterapia durante um período de 14 dias anterior à cirurgia do primeiro estágio, com o objetivo de se alcançar o controle glicêmico. Após a instalação dos implantes, procurou-se manter os níveis glicêmicos em torno de 140 mg/dL ou 200 mg/dL 2 horas pós prandial. Dois implantes em forma de raiz foram colocados na porção anterior da mandíbula, mesial ao

forame mentoniano, em cada paciente. Os pacientes foram avaliados semanalmente até a quarta semana e mensalmente até a colocação da prótese. O segundo estágio cirúrgico foi realizado após quatro meses da colocação da prótese, confeccionando-se posteriormente uma prótese total superior e uma *overdenture*-barra suportada inferior sobre os dois implantes. Após a realização da prótese, os pacientes em estudo tiveram visitas em intervalos de três meses e tinham seus níveis de glicose avaliados. Após o segundo estágio, dois dentistas não integrantes da equipe cirúrgica examinaram os implantes com testes de mobilidade através de palpação, percussão e métodos radiográficos. Oitenta e nove pacientes completaram a fase cirúrgica da pesquisa, tendo-se que quatro implantes estavam móveis na reabertura (2,2%). Nove falhas adicionais ocorreram durante o primeiro ano, aumentando o porcentual para 7,3%. Com esses dados, os autores concluíram que o prognóstico para pacientes diabéticos tipo 2 quanto à utilização dos implantes em forma de raiz na região da mandíbula anterior é favorável.

Kapur et al. (1998)²³ realizaram um estudo comparando a eficácia da prótese total convencional (CD) com a da *overdenture* (IDO) sobre implantes em pacientes diabéticos. Para isso, foi selecionado um grupo de 108

pacientes totalmente desdentados, com o diabetes diagnosticado há pelo menos 5 anos, de 50 anos de idade ou mais e bom controle metabólico com (IT) e sem insulina (NIT). Os pacientes foram submetidos a uma série de exames, questionários e testes antes e após o tratamento. Cento e dois pacientes permaneceram no estudo para iniciar o tratamento. Desses, apenas 89 finalizaram o tratamento. O Grupo IDO foi de 52 pacientes para permitir comparações entre o subgrupo IT e NIT. De cada 5 pacientes, 2 foram destinados aleatoriamente para o Grupo CD e 3 para o Grupo IDO. Os pacientes do Grupo CD receberam uma nova prótese total superior e uma inferior, e os do Grupo IOD receberam 2 implantes na mandíbula, uma nova prótese total superior e uma *overdenture* barra-clips inferior. Após o término do tratamento, os pacientes foram examinados a cada 6 meses durante 18 meses. As dentaduras em estudo foram superiores em relação às antigas para retenção, estabilidade, oclusão e conforto, e as *overdentures* foram superiores às convencionais para as mesmas variáveis. Nenhum caso de insucesso relacionado à perda de implante foi registrado. O Grupo CD apresentou 6 falhas devido à insatisfação dos pacientes, enquanto o Grupo IOD apresentou apenas um. Considerando os resultados obtidos, a instalação de *overdentures* em

pacientes diabéticos insatisfeitos com suas prótese totais foi uma modalidade de tratamento bem indicada.

Garret et al. (1998),¹⁶ em continuação ao estudo longitudinal de Kapur (1998),²⁴ em uma amostra de 102 pacientes diabéticos, dos quais apenas 89 completaram o estudo, avaliaram a eficácia mastigatória da *overdenture* e da prótese total convencional. Os autores não encontraram diferenças entre os dois grupos. Nenhuma diferença foi encontrada entre os subgrupos (pacientes com e sem insulina). As dentaduras convencionais foram consideradas equivalentes em termos de capacidade mastigatória quando comparadas às *overdentures*.

Kapur et al. (1999)²⁴ avaliaram, em um grupo de pacientes diabéticos, se os benefícios em relação à satisfação dos pacientes eram iguais para os que receberam *overdentures* sobre implante ou prótese total convencional. Diante dos limites do estudo, os autores observaram uma superioridade da *overdenture* em relação à prótese total convencional. Com isso, a instalação de implantes para a substituição da prótese total convencional está indicada para os casos em que os pacientes estão descontentes com o uso da prótese convencional.

Askary et al. (1999),⁴ em um artigo de revisão, relata as causas de falhas dos implantes. O *Diabetes Mellitus*, entre outros, aparece como uma desordem de risco relativo que poderia causar o insucesso dos implantes. O diabetes não afeta diretamente a falha dos implantes dentais, já que pacientes diabéticos bem controlados não apresentam grandes diferenças quando comparados à população em geral. Contudo, o diabético não controlado apresenta problemas na circulação periférica, problemas de cicatrização e também maior risco de infecção cirúrgica. O controle metabólico, portanto, seria primordial para a indicação de tratamento com implante osseointegrado em pacientes diabéticos.

Balshi & Wolfinger (1999)⁵ realizaram um estudo retrospectivo após a instalação de 227 implantes em 34 pacientes diabéticos com bom controle metabólico. A população do estudo constituiu-se de 17 mulheres e 17 homens com idade variando de 34 a 79 anos de idade. A média de idade foi de 62,1 anos. Todos os implantes eram do sistema Brånemark. No 2º estágio cirúrgico, 214 implantes apresentaram osseointegração, com um índice de sobrevivência de 94,3%. Alguns implantes foram perdidos pelo fato de não estarem osseointegrados. A restauração final foi

realizada em 177 implantes, tendo-se que, destes, apenas um foi perdido(99,9%). Embora os resultados pareçam bons, a otimização da colocação de implantes em pacientes diabéticos deve ser realizada através de um bom exame, compreendendo uma detalhada história de saúde, dando atenção a problemas sistêmicos fundamentais. Caso o controle metabólico não seja satisfatório, torna-se necessário adiar o tratamento com implantes até o momento em que o paciente consiga obter os níveis desejados. A administração de antibiótico deve ser considerada para prevenir futuras complicações sistêmicas. Outros agravantes, como o fumo, devem ser considerados em pacientes diabéticos. Por isso, o exame inicial é fundamental para que se ofereça uma adequada opção de tratamento.

Olson et al. (2000)³⁴ relataram resultados de 5 anos de acompanhamento de implantes instalados em diabéticos tipo 2. No primeiro ano, a taxa de sucesso foi de 92,7% para 178 implantes colocados em 89 pacientes (Shernoff et al., 1994).⁴⁴ A média de idade dos pacientes quando da instalação dos implantes foi de 62,7 anos. O diabetes foi controlado antes da cirurgia através de alimentação, agentes hipoglicemiantes e insulina. Aproximadamente 14 dias antes da instalação dos implantes, os pacientes foram monitorados através da concentração da

glicose plasmática sanguínea e da hemoglobina glicada. Foi realizado tratamento para se manter a taxa de glicose sanguínea próximo à recomendada pela Associação Americana de Diabetes (≤ 140 mg/dL em jejum ou ≤ 200 mg/dL pós prandial). Cada centro médico optou por um de 3 sistemas de implantes: (72 implantes/36 pacientes - Paragon Implant Company; 42 implantes/21 pacientes-titânio puro Nobel Biocare; 64 implantes/32 pacientes - plasma spray Interpore Corporation). No primeiro estágio da cirurgia, cada paciente recebeu 2 implantes na mandíbula segundo o protocolo preconizado pelos fabricantes. O estado médico do paciente foi avaliado semanalmente até a 4ª semana após a cirurgia e, a partir desse momento, mensalmente até a instalação da prótese. O 2º estágio da cirurgia foi realizado 4 meses após a colocação dos implantes. Cada paciente recebeu uma prótese total superior e uma *overdenture* inferior. Os pacientes foram agendados para avaliação aos 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 e 60 meses após a instalação da prótese. Os parâmetros medidos e avaliados foram: mobilidade do implante, inflamação periimplantar, nível tecidual medido em relação ao topo do *abutment*, profundidade da bolsa, presença de placa e cálculo. As variáveis nível de glicose sanguínea, hemoglobina glicada, idade do paciente, duração do diabetes em anos, tratamento diabético no início (insulina, hipoglicemiante e

dieta), história de fumo e altura do implante também foram analisadas. A satisfação do paciente foi avaliada através de um questionário completo aos 6 e 60 meses. A falha do implante foi detectada através do teste de mobilidade clínica. Dezesesseis (9%) dos 178 implantes falharam por motivo de mobilidade. Os resultados mostraram que a altura da fixação do parafuso e o período da instalação do diabetes foram significantes em relação ao índice de perda do implante. Em relação ao tipo de implante, a taxa de falha para o titânio comercialmente puro (Ticp) foi de 9,5%, para o titânio plasma spray (TPS) de 6,3% e para a liga de titânio 11,1%. Essa diferença entre os sistemas não foi estatisticamente significativa. O questionário realizado aos 6 e 60 meses mostrou uma grande satisfação dos pacientes. A maior parte dos indivíduos relatou sucesso no uso de suas próteses e melhora na mastigação, fonação e aparência estética. Os resultados obtidos são comparáveis aos de outros estudos em população sadia. Por isso a instalação de implantes na mandíbula anterior em pacientes diabéticos tipo 2 mostrou ser um tratamento seguro. Este estudo também demonstrou que a presença do diabetes pode estar relacionada à falha do implante.

Fiorellini & Nevins (2000)¹⁴ publicaram um estudo sobre pacientes diabéticos relatando suas complicações

sistêmicas, tais como doença microvascular, cardiovascular, retinopatia, nefropatia e neuropatias. Essas alterações são exacerbadas com a descompensação metabólica, ou seja, aumento da glicose sanguínea. Os autores ainda enfatizaram algumas variações na formação óssea, como inibição na formação da matriz de colágeno, alterações na síntese de proteínas, crescente tempo de mineralização osteóide, redução no *turnover* ósseo, diminuição no número de osteoblastos e osteoclastos, redução na produção de osteocalcina. Todos esses fatores associados poderiam contribuir para alterações no reparo ósseo durante o período de osseointegração. Entretanto, o tipo do diabetes, a idade de instalação, a taxa de glicose sanguínea, o nível da hemoglobina glicada, a história da perda dental (periodontite), a história de cicatrização ruim, o número de dentes perdidos e o paciente fumante são fatores que podem ajudar ou não na escolha do tratamento com implantes em pacientes diabéticos.

Hamada et al. (2001)²², em continuação a estudos realizados anteriormente, avaliaram a eficácia da troca de dentaduras por *overdentures* em pacientes desdentados totais diabéticos tipo 2 em relação à osseointegração e à ingestão de nutrientes. Para isso foram selecionados 89 pacientes com bom controle metabólico do

diabetes. Trinta e sete pacientes receberam dentaduras e 52 receberam *overdentures* colocados sobre dois implantes na região de caninos. Os autores não encontraram diferenças alimentares entre os pacientes que receberam implantes e os que receberam apenas dentadura. A troca da prótese em pacientes idosos por dentadura convencional ou por *overdentures* sobre implante, apesar do sucesso quanto ao reparo ósseo, não é sinônimo de melhora em relação à qualidade de alimentação.

3 Proposição



A proposta deste estudo foi avaliar a influência do *Diabetes Mellitus* e da administração de insulina sobre a resistência à força de torque reverso em implantes de titânio, instalados em tíbias de coelhos diabéticos induzidos.

4 Material e método



Foram utilizados neste estudo 34 coelhos brancos (Nova Zelândia), fêmeas, com idade de aproximadamente 5 meses e peso corporal em torno de 3 kg, procedentes do Biotério Central do campus de Botucatu-UNESP.

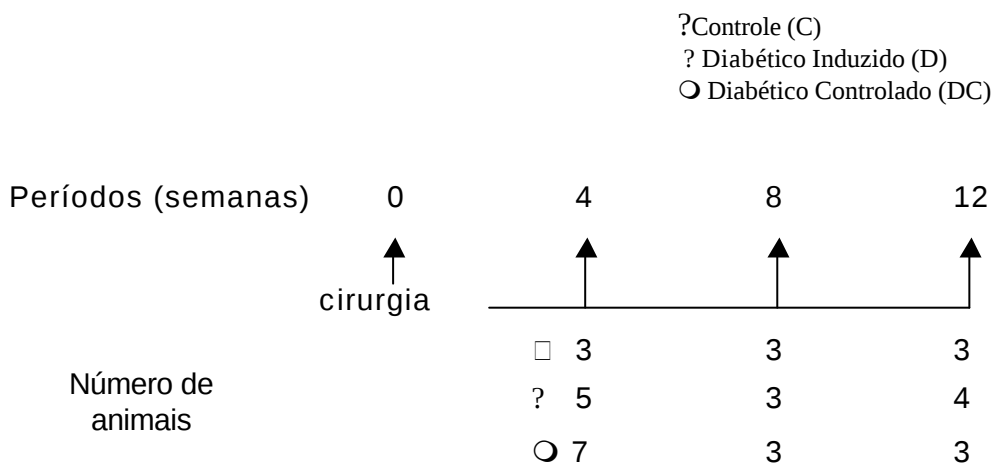
Os animais permaneceram por mais de 7 dias com dieta padrão para adaptação ao Biotério, mantidos em gaiolas individuais, à temperatura ambiente, tendo sido divididos em três grupos experimentais:

1-Grupo Controle (C)-9 animais

2-Grupo Diabético Induzido (D)-12 animais

3-Grupo Diabético Controlado (DC)-13 animais

Os coelhos foram sacrificados nos períodos de 4, 8 e 12 semanas após a cirurgia, como ilustrado no esquema a seguir:



Indução do diabetes

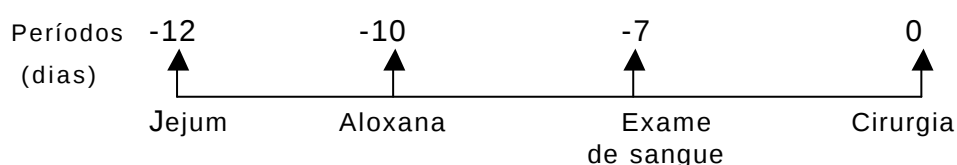
Após um período de 48 horas de jejum, exceto água *ad libitum*, os animais dos Grupos D e DC receberam, na veia auricular, uma dose única de Aloxana Monohidratada* (115 mg/kg) diluída em 4 mL de soro fisiológico, com o emprego de uma seringa de 5 mL (Injex)** acoplada a um dispositivo para infusão intravenosa (BD Assepto®) de tamanho 27***. A alimentação foi restituída aos animais 1 hora após a administração da droga e, nas primeiras 12 horas, foi adicionada glicose a 5% na água de beber dos animais.

* SIGMA CHEMICAL CO. St. Louis, USA.

** INJEX, Ourinhos, SP, Br.

*** BECTON, DICKINSON IND.CIR., Juiz de For a, MG, Br.

No esquema a seguir, observa-se o período de jejum e de administração da droga. Após os tempos de administração, procedeu-se à cirurgia e o sacrifício dos animais, como observado no esquema anterior.



Controle Glicêmico

Após 72 horas da administração de Aloxana, foi realizada uma coleta sanguínea na veia auricular de cada animal, com o auxílio de dispositivo para infusão intravenosa de tamanho 27 e de uma seringa de 5 mL. A amostra sanguínea foi levada ao laboratório da disciplina de Bioquímica Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-UNESP em tubos heparinizados*, onde após a centrifugação para obtenção do plasma foi realizado o teste da glicemia pelo método enzimático da glicose-oxidase** para comprovação da instalação do diabetes, (Figura 1).

* Heoarina Sódica- Roche, São Paulo, Brasil.

** AUTOANALYSER TECHNCON RA-XT, Bayer.

Errata

(Fig. 1-C) “Separação do plasma”

(Fig. 1-D) Plasma

**Fig. 1-E) Aparelho para testes de glicemia (método da
glicose oxidase)**

FIGURA 1

Para critério de inclusão, foram aceitos animais com glicemia inicialmente superior a 300 mg/dl, uma vez que a taxa de normoglicemia nos coelhos varia de 75 mg/dl a 155 mg/dl (Quesenberry, 1998).³⁶ Até o final do experimento, novos exames laboratoriais foram realizados, a cada 14 dias, nos animais dos Grupos D e DC para constatação dos níveis glicêmicos. No Grupo DC, os exames foram realizados 2 horas após a administração de insulina. Testes esporádicos também foram realizados em glucosímetro* para verificação do controle glicêmico.

Administração de Insulina

Grupo DC

Duas injeções diárias subcutâneas de 5 unidades de insulina suína**, correspondente a 0,5 mL da diluição (12 em 12 horas), começaram a ser administradas, nos animais do Grupo DC, logo após a confirmação da instalação do diabetes, o que continuou ocorrendo durante todo o período experimental. Para conseguir essa concentração, a insulina foi preparada da seguinte maneira:

* Monitor Prestige. HOME DIAGNOSTICS INC., USA.

** SIGMA CHEMICAL CO., St. Louis, USA

- 8,3 mg de insulina (24 UI/mg) do pâncreas suíno diluída em 20 mL de uma solução salina tamponada com fosfato.

Grupo C e D

Os grupos controle e diabético receberam injeções diárias de cloreto de sódio a 0,9% no mesmo volume, intervalo de tempo e pela via da insulina administrada no Grupo CD durante todo o período experimental.

Procedimento cirúrgico

Os animais, inicialmente, foram anestesiados com uma associação de Quetamina (3 mL/kg-Francotar[®])*, com Cloridrato de Tiazina (0,22 mL/kg-Rompum[®])** intramuscular. Previamente à cirurgia, foi realizada a tricotomia das regiões a serem operadas (porção interna da perna, logo abaixo dos joelhos direito e esquerdo) (Figuras 2a,b). Procurou-se respeitar as condições básicas para manutenção da cadeia asséptica, por meio da esterilização do instrumental a ser

* Vibrac do Brasil Ltda, Brasil.

** Bayer S.A.-Saúde Animal, Brasil.

utilizado, delimitação da área a ser operada com campos de tecidos estéreis, uso de avental e luvas cirúrgicas estéreis.

Após a sedação dos animais, foi realizada a anti-sepsia da região a ser incisada com solução de álcool iodado a 70%. Foi utilizado Cloridrato de Prilocaína a 3% com Felipressina (Citanest®)* para anestesia local e hemostasia do campo operatório. Com uma lâmina nº 15**, foi feita uma incisão de aproximadamente 3 cm até a base óssea e, a seguir, o tecido mole foi divulsionado e afastado com o auxílio de descoladores de periósteo, expondo o osso para receber os implantes (Figura 2c).

* ASTRA, Narucapan, México.

** FEATHER INDUSTRIES LTD. Tokyo, Japão.

FIGURA 2 – Procedimentos pré-operatórios e cirúrgicos:
a,b) Tricotomia,
c) Acesso cirúrgico

FIGURA 2 - Procedimentos de instalação dos implantes:

- a) exposição do leito receptor
- b) perfuração
- c) instalação do implante
- d) implante instalado
- e) sutura

Cada animal recebeu 2 implantes, sendo um em cada metáfise tibial (região próxima ao joelho).

Foram instalados 68 implantes de titânio comercialmente puro de superfície lisa (Conexão®)^{***}, de 7 mm de altura e 3,75 mm de diâmetro, esterilizados por raios gama. Esses implantes tinham cabeça quadrada, sendo fabricados especialmente para encaixe da chave adaptadora do torquímetro (Figuras 3c,e).

Para isso foi utilizado um motor elétrico para a instalação de implantes (Osseocare®)^{***} com bomba peristáltica e um contra-ângulo redutor 16:1^{****}, iniciando-se o preparo do leito receptor do implante com uma fresa lança^{*****}, delimitando-se a localização do implantes. Em seguida, foram utilizadas as fresas de 2,0, piloto e 3,0 mm de diâmetro^{*****}, seqüencialmente, na velocidade máxima de perfuração em 1.600 rpm, com irrigação por meio de solução de cloreto de sódio a 0,9% durante toda a preparação do leito receptor. Posteriormente os implantes foram instalados com redução da velocidade no motor a 20 rpm (Figuras 2d,e,f).

* Master, CONEXÃO, São Paulo, Brasil.

*** NOBELBIOCARE®

**** KAVO, SC, Brasil

***** NEODENT®, Curitiba, PR, Brasil

***** NOBELBIOCARE®

Os tecidos foram suturados em planos, empregando-se fio reabsorvível (Ácido polilático- Vycril®)* com pontos contínuos no plano profundo e fio monofilamentar (Nylon®)** com pontos interrompidos no plano mais externo (Figura 2g).

Após a cirurgia, os animais receberam dose única de antibiótico (0,1 mL/kg) por via intramuscular (Pentabiótico®)***, com a finalidade de prevenir infecção pós-operatória. Nenhuma restrição de movimentação ou alimentação foi imposta aos animais, os quais foram mantidos em gaiolas metálicas e individuais durante todo o experimento.

Os animais foram sacrificados com uma dose letal de Hidrato de Cloral a 30% (2 mL/kg) administrada por via intramuscular.

Análise de torque reverso

A análise de torque reverso foi realizada logo após o sacrifício dos animais. As áreas operadas foram reabertas e os parafusos expostos. Muitas vezes foi necessário o uso manual de cinzéis para remoção do tecido ósseo que cobria a cabeça do implante impedindo a perfeita

* Vicryl 4.0, ETHICON, Johnson Prod., São José dos Campos, Brasil

** Mononylon Ethilon 3.0, ETHICON, Johnson Prod., São José dos Campos, Brasil

*** Pentabiótico®, Wyeth-Whitehall Ltda, São Paulo, Brasil

adaptação da chave que conecta o implante ao torquímetro (Figuras 3b,d,e).

Em seguida foi aplicada força de torque reverso por meio de um torquímetro analógico* (Figura 3a), com escala graduada de 10 N.cm a 90 N.cm (Figura 3f). O teste foi realizado aumentando-se o torque reverso até que o implante girasse dentro do osso, rompendo completamente a interface osso/implante. Neste momento, o ponteiro do torquímetro registra a força necessária para isso. Os dados foram anotados e tabulados para posterior análise estatística.

* 90-BTGCN, Tonich, Japan.

FIGURA 3 – Teste de toque reverso:
a, c) cabeça do implante
d, e) teste de torque
b) chave adaptadora

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação da influência do diabetes sobre a força de torque reverso necessária para a remoção dos implantes, instalados em tíbias de coelhos, foi realizada pela análise de variância de medidas repetidas, com três fatores: tratamento, período e local. O local é o fator de medidas repetidas, porque cada animal recebeu dois implantes, um na metáfise tibial direita e outro na esquerda, fornecendo dois valores de torque reverso. Quando a análise de variância indicou a existência de médias significativamente diferentes, empregou-se o teste de Duncan para a comparação dessas médias duas a duas. Em todos os testes estatísticos, adotou-se o nível usual de 5% de significância ($p=0,05$).

A validade da análise de variância depende de algumas pressuposições sobre o erro experimental. Este deve ser normalmente distribuído com média zero e variância constante, isto é, os dados devem ter homocedasticidade. Para provar a homocedasticidade, empregou-se o teste de Levene. A normalidade dos dados não foi provada, já que o número de resultados experimentais pode ser considerado insuficiente para isso. Por outro lado, não houve nenhum indício de que a normalidade não é válida e, além disso, o

teste F da análise de variância não é seriamente afetado por um desvio da normalidade.

5 Resultado



Observações clínicas

Os animais dos Grupos C, D e DC, de maneira geral, não apresentaram problemas de cicatrização e fratura. Em regiões ulceradas curativos diários eram realizados com iodo-povidine até a completa cicatrização.

Os Grupos D e DC mostraram, após a administração de Aloxana[®], um visível aumento na poliúria; entretanto, após as administrações diárias de insulina, o Grupo DC mostrou comportamento semelhante ao do controle, corrigindo a poliúria.

Indução Diabetes

A administração de Aloxana[®] na veia auricular, em alguns casos, provocou ulcerações devido à toxicidade da

droga. Todos os animais que receberam a administração de Aloxana tornaram-se diabéticos.

Controle Glicêmico

Os dados de glicemia constam das Tabelas 1 e 2 dos Anexos A1 e A2 respectivamente. A análise dos mesmos demonstrou que os animais do Grupo D permaneceram diabéticos por todo o período experimental e que os do Grupo DC tiveram uma taxa de glicemia menor quando comparados aos do Grupo D.

Administração de Insulina

A insulina administrada conseguiu diminuir os níveis glicêmicos dos animais do Grupo DC (Tabela 2 do Anexo A2). Em alguns casos do Grupo DC, houve crises hipoglicêmicas. Procurou-se corrigir essa alteração administrando glicose e diminuindo as doses de insulina empregadas posteriormente, acompanhando-se os níveis glicêmicos com exames laboratoriais.

Procedimento Cirúrgico

A região eleita para colocação dos implantes (metáfise tibial) mostrou ser indicada para esse tipo de

estudo, uma vez que não houve problemas de fratura e todos os implantes apresentavam-se estáveis após a cirurgia de instalação.

Análise de torque reverso

As diferenças observadas entre os Grupos D e DC não foram estatisticamente significantes. Os valores de torque reverso, obtidos na perna direita e na perna esquerda de cada animal, são apresentados na Tabela 3 do Anexo A3. As médias dos valores dessa tabela, para cada grupo e período, independentemente das pernas, são apresentadas na Tabela 1 deste capítulo e representadas no Gráfico 1, o qual permite entender melhor o resultado da análise estatística a seguir.

O sumário da análise de variância de medidas repetidas, apresentado na Tabela 4 do Anexo A4, mostra que a análise dos dados não depende da medida ter sido na perna direita ou esquerda, como era de se esperar. Como há efeito significativo da interação tratamento x período (valor- $p < 0,05$), as médias dessa interação foram usadas para realizar o estudo proposto. Aplicou-se o teste de Duncan para a comparação das médias duas a duas, e o resultado também está no Anexo A5, na Tabela 5. Nesta tabela, serão significativamente diferentes quaisquer duas médias para as

quais corresponda um valor de probabilidade (valor-p) menor do que 0,05.

Assim, observa-se pela Tabela 5 do anexo:

- a) em relação a cada período, em 4 semanas não houve diferença entre as médias de torque para qualquer tratamento; após 8 semanas, o tratamento C (controle) apresentou torque significativamente maior do que os tratamentos D e DC e, finalmente, depois de 12 semanas, o torque do controle é ainda maior que os dos outros tratamentos, os quais permaneceram equivalentes;
- b) ao longo dos períodos, no controle o torque aumentou significativamente de 4 para 8 semanas e de 4 para 12 semanas, mas não de 8 para 12 semanas. Por outro lado, os tratamentos D e DC apresentaram médias de torque, em todos os períodos, não significativamente maiores que as médias do período inicial de 4 semanas.

Como observação, deve-se notar que o teste de Levene para testar homogeneidade de variância indicou que as variâncias são equivalentes, tanto em relação aos valores de torque para a perna direita como para a esquerda, conforme o resultado mostrado na Tabela 6 do Anexo A6.

Tabela 1. Médias e desvios padrão (DP) de torque reverso (N.cm) relativo a pernas de coelhos de três grupos de experimentos

Período	Grupo					
	C		D		DC	
	média	DP	média	DP	média	DP
4	15,8	5,0	16,9	4,5	20,5	5,0
8	32,3	8,5	13,8	3,4	20,3	6,8
12	39,2	5,8	22,0	6,0	25,2	4,4

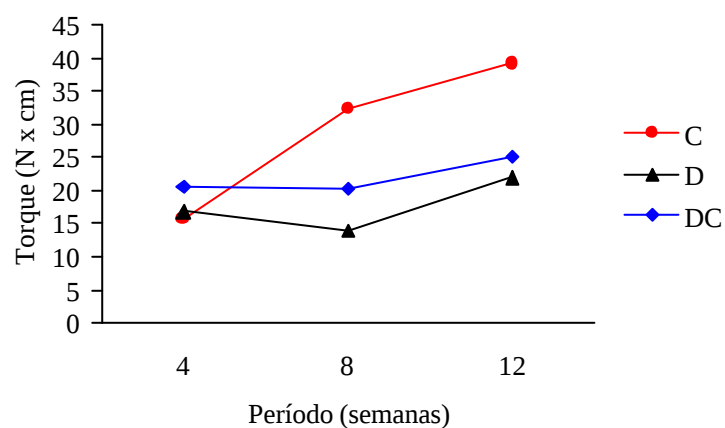


Gráfico 1. Representação gráfica das médias de torque reverso obtidas para três grupos de experimentos (C, D e DC) em três períodos.

6 Discussão



Para a realização do presente estudo, partimos da escolha de um modelo de animal (coelho) utilizado em pesquisas anteriores de implantes que, pelo seu porte, pudesse se constituir num modelo experimental capaz de receber implantes de comprimento e diâmetro compatíveis com os de uso clínico, procedimento também adotado por Sennerby et al.,⁴³ Johansson & Albrektsson²⁵ e Rezende,³⁸ sabendo-se que a utilização de implante de menor tamanho poderia comprometer a análise por torque reverso de remoção, como foi constatado em ratos por Siqueira.⁴⁵

O local para instalação de implantes pode influenciar os resultados no que se refere ao reparo ósseo ao redor dos IDO. Gerritsen et al.¹⁷ instalaram implantes na tíbia de coelhos, em local onde existe a predominância de uma cortical óssea mais espessa, distante da metáfise tibial, que foi a área por nós selecionada. A metáfise tibial próxima ao joelho possui uma característica de osso cortical mais

delgado. Estudos anteriores evidenciaram maiores alterações promovidas pelo diabetes na interface osso/implante na porção medular quando comparada à cortical (Takeshita et al.;^{49,50} Nevins et al.;³³ Gerritsen et al.;¹⁷ MacCracken;³⁰ Giglio et al.¹⁸).

No nosso estudo, além dos grupos controle e do diabético, incluímos também o grupo de animais controlados com administração de insulina, com o objetivo de determinar as diferenças na resistência ao torque reverso entre os grupos, o que poderia ser útil no entendimento da influência das alterações sistêmicas, provocada pela patologia e pelo seu tratamento sobre a qualidade da osseointegração dos implantes.

Do ponto de vista clínico, verificamos que a poliúria observada nos animais diabéticos foi corrigida com administrações diárias de insulina e que a área que recebeu os implantes mostrou boa cicatrização e ausência de fratura óssea.

A análise dos resultados demonstrou que o torque reverso aplicado aos implantes não foi diferente entre os três grupos no período de 4 semanas. Provavelmente esse fato possa ser compreendido ao considerar-se que o crescimento ósseo inicia-se na 3ª semana com evidência de remodelação até a 6ª semana (Roberts & Garetto).⁴⁰ Assim

sendo, após 4 semanas, os valores de torque refletem principalmente o travamento dos implantes e não a osseointegração.

Após 8 semanas, o Grupo C (controle) apresentou torque significativamente maior do que os Grupos D e DC e, finalmente, depois de 12 semanas, o teste de torque reverso do controle apresentou resultados ainda maiores do que os outros tratamentos, que permaneceram estatisticamente equivalentes. Verificou-se, também, ao longo dos períodos, que: no grupo controle, o torque aumentou significativamente de 4 para 8 e de 4 para 12 semanas, mas não de 8 para 12 semanas; por outro lado, os Grupos D e DC apresentaram médias de torque em todos os períodos, não significativamente maiores que as médias do período inicial de 4 semanas.

É provável que esses valores de torque decorram da osseointegração dos implantes no grupo controle. O *Diabetes Mellitus* prejudica a reparação óssea, promovendo inibição da formação de matriz; alterando a síntese protéica; aumentando o tempo necessário para mineralização do osteóide; reduzindo o *turnover* ósseo; diminuindo o número de osteoblastos e osteoclastos; produzindo alterações metabólicas e provocando redução na produção da osteocalcina (Fiorellini & Nevins, 2000).¹⁴ Tais efeitos

indesejáveis provavelmente ocorreram nos animais diabéticos e não foram corrigidos parcial ou totalmente pela administração de insulina até o final do maior período experimental considerado. Os resultados do presente estudo sugerem que a força de remoção necessária para romper a osseointegração é tempo-dependente para o grupo controle e que o diabetes influenciou, portanto, negativamente esses achados (Gráfico 1).

Gerritsen et al.¹⁷ estudaram implantes instalados em coelhos diabéticos com taxas glicêmicas em torno de 180 mg/dL, enquanto no presente estudo utilizamos animais diabéticos com glicemia superior a 300 mg/dL. Os autores induziram o diabetes com Aloxana®, instalaram implantes transepiteliais nas tíbias dos animais, avaliando seus resultados aos 5 meses de pós-operatório, e observaram a resposta tecidual em nível clínico, radiográfico e histológico sem, entretanto, incluir o teste de torque reverso. Na análise histológica, os resultados analisados por esses autores não mostraram diferenças na cicatrização dos tecidos moles entre os grupos de animais controle e diabético. Observou-se osso cortical em contato com a superfície dos implantes em ambos os grupos. Entretanto, é possível que os níveis mais altos de glicemia que ocorreram em nosso estudo, refletindo uma maior

gravidade do diabetes experimental, tenha provocado alterações mais severas sobre o processo de osseointegração.

A força de torque reverso para a remoção dos implantes têm sido usada em muitos estudos em animais sadios (Johansson & Albrektsson;²⁵ Rezende;³⁸ Senerby, et al.;⁴³) para avaliar, mesmo que indiretamente, a osseointegração. Entretanto, Siqueira⁴⁵ utilizou essa metodologia em animais diabéticos e diabéticos controlados. Variações nos resultados entre os animais do mesmo período ocorreram em nossa pesquisa. Isso pode ser explicado pelo período do experimento, pois o ciclo celular até a maturação óssea no coelho necessita de aproximadamente 3 meses. Um ciclo celular refere-se ao período para diferenciação das células no momento da colocação dos implantes até a formação de osso por essas células. Com isso, a maioria das células possui predisposição genética para promover esse ciclo nesse tempo. Todavia, o metabolismo mais lento de algumas células aumenta o tempo adicional para completar o ciclo, causando algumas variações nos resultados (Albrektson, 1985)³.

Os resultados da presente investigação corroboram com os da literatura - Takeshita et al.;^{49,50} Yama et al.;⁵⁵ Nevins et al.;³³ McCracken et al.;³⁰ Giglio et al.;¹⁸ Siqueira.⁴⁵ Todas essas investigações indicaram que uma taxa

elevada de glicose sanguínea apresenta um efeito negativo sobre a osseointegração. Como os valores de torque reverso de remoção estão diretamente relacionados ao contato osso/implante e à densidade óssea, como observado por (Sennerby et al.;⁴³ Johansson & Albrektsson;²⁵ Rezende³⁸), podemos correlacionar os resultados desses estudos com os do nosso.

Pudemos comprovar que o controle glicêmico foi efetivo, como pode ser observado na Tabela 2 do anexo. Os valores do teste de torque reverso para remoção no Grupo DC foram semelhantes aos do Grupo D; portanto, a normoglicemia obtida no Grupo DC não restaurou os valores do teste de torque reverso para a remoção dos implantes comparada à do Grupo C. Por outro lado, Siqueira⁴⁵ verificou que a formação óssea (volume e contato osso/implante) foi comprometida pelo diabetes, sendo corrigida pela administração de insulina. Nesse mesmo estudo, os valores de torque reverso em grupos de ratos controle, diabéticos e diabéticos controlados não foram diferentes. Este fato pode ter ocorrido devido ao curto período experimental de 11 e 21 dias e também ao pequeno tamanho dos implantes utilizados.

Constatamos que a ausência de correção dos valores de torque para remoção dos implantes observados no Grupo DC pode ser correlacionada aos resultados obtidos por

Fiorellini et al.¹⁵ Apesar da normalização de alguns fatores como, por exemplo, a densidade óssea, o contato osso/implante ainda permaneceu menor no grupo que alcançou o controle glicêmico por meio da administração de insulina em relação ao dos animais saudáveis. Goodman & Hori¹⁹ encontraram diminuição da formação óssea em diabetes experimental em relação à maturação e mineralização, observando que a administração de insulina restaurou a formação e a taxa de mineralização óssea, mas também acentuou a reabsorção óssea. Além disso, a literatura médica reconhece que a normoglicemia obtida por meio da administração de insulina não regula todas as alterações promovidas pelo diabetes (Goodman & Hori;¹⁹ Zhang et al.;⁵⁶ Foss^{*}).

No homem, estudos longitudinais realizados em pacientes diabéticos controlados, que receberam IDO na mandíbula, e avaliados clínica e radiograficamente mostraram resultados semelhantes aos encontrados em pacientes saudáveis.^{4,5,16,23,34,44}

Muitos fatores devem ser considerados na análise de resultados clínicos, tais como: travamento inicial, altura do implante, diâmetro, tratamento de superfície, qualidade óssea,

* FOSS, M.C. (Prof. Dr. Titular da Clínica Médica da divisão de Endocrinologia e Metabolismo. Faculdade de Medicina-USP- Ribeirão Preto). Comunicação Pessoal, 2002.

local do implante, entre outros, independente da maxila ou mandíbula serem áreas receptoras.

Dentro desta linha de pesquisa, a procura pela diminuição dos efeitos prejudiciais do diabetes sobre a osseointegração dos IDO é importante. Projetos futuros poderão estudar a associação da insulino-terapia com a utilização de substâncias que aumentam a neoformação e a mineralização óssea como, por exemplo, a vitamina D e os Bifosfanatos.

Novos estudos deverão ser realizados visando melhor entendimento do assunto no que se refere à forma dos implantes, ao tratamento de superfícies, ao leito ósseo receptor e, principalmente, ao tratamento do diabetes.

7 Conclusão



A metodologia empregada permite concluir que:

- no período de 4 semanas não houve diferença entre os grupos;
- no grupo controle houve um incremento nos valores de torque para a remoção dos implantes, com o aumento dos períodos, enquanto para os Grupos D e DC esses valores permaneceram estáveis;
- o *Diabetes Mellitus* influenciou de forma negativa a retenção dos implantes nos períodos de 8 e 12 semanas;
- o controle do *Diabetes*, por meio da administração de insulina, não aumentou os valores de torque necessário para remoção dos implantes.

8 Referências bibliográficas^{*}



1. ADELL, R. et al. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int. J. Oral Surg.*, v.10, p.387-416, 1981.
2. ADELL, R. et al. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.5, p. 347-59, 1990.
3. ALBREKTSON, T. Bone tissue response. In: BRANEMARK, P.I, ZARB, B., ALBREKTSON, T. (Eds). *Tissue-Integrated Prostheses. Osseointegration in clinical dentistry*. Chicago: Quintessence, 1985. p.129-44.

^{*} UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas, Editora UNESP. *Normas para publicações da UNESP*. São Paulo: Editora UNESP, 1994. 4 v., v.2. Referências bibliográficas.

4. ASKARY, A.S., MEFFERT, R.M., GRIFFIN, T. Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent.*, v.8, p.173-85, 1999.
5. BALSHI, T.J., WOLFINGER, G.J., Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. *Implant Dent.*, v.8, p.355-9, 1999.
6. BLANCHART, H.R. Implants in the medically challenged patient. *Dent. Clin. North Am.*, v. 2, n.1, p. 35-45, 1998.
7. BRÄNEMARK, P.I. et al. Intra-osseous anchorage of dental prostheses I. Experimental studies. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, v.3, p.81-100, 1969.
8. BRÄNEMARK, P. I. et al. Osseo integrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, v. 16, suppl., p.1-132, 1977.
9. BROWLEE, M., CERAMI, A., VLASSARA, H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *New Engl. Med.*, v. 318, p-1315-21, 1988.
10. CARLSON, L.V., ALBREKTSSON, T., BERMAN, C. Bone response to plasma-cleaned titanium implants titanium implants. *Int.J.Oral Maxillofac.Implants* , v.4, p. 199-204, 1989.

11. CARLSSON, L. et al. Removal torques for polished and rough titanium implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.3, p.21-4, 1988.
12. CIANCIOLA, L.J. et al. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J. Am. Dent. Assoc.*, v.104, p.653-60, 1982.
13. DONATH, K., BREUNER, G., A method for the study of undecalcified bones and teeth attached soft tissues. *J. Oral Pathol.*, v.11, p.318-26, 1982.
14. FIORELLINI, J.P., NEVINS, M.,L. Dental implant considerations in the diabetic patient. *Periodontol. 2000*, v.23, p.73-7, 2000.
15. FIORELLINI, J.P. et al. The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. *Clin. Oral Implants Res.*, v.10, p.362-8, 1999.
16. GARRET, N.R. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetics patients. Part II. Comparisons of masticatory performance. *J. Prosthet. Dent.*, v.79, p.632-40, 1998.
17. GERRITSEN, M., LUTTERMAN, J.A., JANSEN, J.A. Wound healing around bone-anchored percutaneous devices in experimental diabetes. *J. Biomed. Mater. Res.*, v.53, p.702-9, 2000.

18. GIGLIO, M.J. et al. Histomorphometric study of bone healing around laminar implants in experimental diabetes. *Implant Dent.*, v.9, p.143-9, 2000.
19. GOODMAN, W.G., HORI, M. T., Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization. *Diabetes*, v.33, p.825-31, 1984.
20. GOODSON, W.H., HUNT, T.K., Wound healing and the diabetic patient. *Surg. Gynecol. Obstet.*, v.149, p.600-7, 1979.
21. HAIDER, R., WATZEK, G., PLENK, H. Effects of drill cooling and bone structure on IMZ implant fixation. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.8, p.83-90, 1993.
22. HAMADA, M.O. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetic patients. Part IV: Comparisons of dietary intake. *J. Prosthet. Dent.*, v.85, p.53-60, 2001.
23. KAPUR, K.K. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetics patients. Part I: Methodology and clinical outcomes. *J. Prosthet. Dent.*, v.79, p.555-69, 1998.

24. KAPUR, K.K. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetics patients. Part III. Comparisons of patient satisfaction. *J. Prosthet. Dent.*, v.82, p.416-27, 1999.
25. JOHANSSON, C., ALBREKTSSON, T. Integration of screw implants in the rabbit. A 1-year follow-up of removal torque of titanium implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.2, p.69-75,1987.
26. JOHANSSON, C.B., SENNERBY, L., ALBREKTSON, T. A Removal Torque and Histomorphometric Study of Bone Tissue Reactions to Commercially Pure Titanium and Vitallium® Implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v. 6, p. 437-41, 1991.
27. LALLA, E. et al. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *J. Periodontol.*, v. 23, p. 50-62, 2000.
28. LANEY, W.R. et al. Osseointegrated implants for single-tooth replacement: Progress report from a multicenter prospective study after 3 years. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.9, p.49-4, 1994.

29. LEKHOLM, U. et al. Osseointegrated implants in the treatment of partially edentulous jaws: a prospective 5-year multicenter study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.9, p.627-35, 1994.
30. MCCracken, M. et al. Bone response to titanium alloy implants placed in diabetic rats. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.15, p.345-54, 2000.
31. MEALEY, B. Diabetes and periodontal diseases. *J. Periodontol.*, v.71, p.664-78, 2000.
32. NEVINS, M., LANGER, B. The successful application of osseointegrated implants to the posterior jaw: a long-term retrospective study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.8, p.428-32, 1993.
33. NEVINS, M.L. et al. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.13, p.620-9, 1998.
34. OLSON, J.W. et al. Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.15, p.811-8, 2000.
35. PILATTI, G.L. et al. Avaliação dos parâmetros clínicos da doença periodontal em pacientes diabéticos não insulino-dependentes submetidos a tratamento periodontal não cirúrgico. *Rev. Paul. Odontol.*, v.19, p. 8-12, 1997.

36. QUESENBERRY, K. E. Coelhos. In: BIRCHARD, S. J., SHERDING, R. G. *Manual Saunders. Clínica de pequenos animais*. São Paulo: Editora Roca, 1998. cap. 9, p. 1503-22.
37. REES, T.R. Periodontal management of the patient with diabetes mellitus. *Periodontol.* 2000, v.23, p.63-2, 2000.
38. REZENDE, M. L. R. *Reações a curto prazo do tecido ósseo da tíbia de coelhos à implantação de parafusos de titânio comercialmente puro*. Bauru, 1991. 152 p. Tese (Doutorado em Periodontia)-Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
39. ROBERTS, W. E., GARETTO, P. L. Fisiologia e metabolismo ósseos. In: MICH, C.E. *Implantes dentários contemporâneos..* 2 ed. São Paulo: Ed. Santos, 2000. cap.17, p. 225-51.
40. ROSHOLT, M.N., HEGARTY, P.V.J. Mineralization of different bone in streptozotocin-diabetic rats: study on the concentration of eight minerals. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 34, p. 1680-5, 1981.
41. ROTHCHILD, H. Implante denture for a diabetic patient. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.66, p.217-21, 1963.
42. SEIFTER, E. et al. Impaired wound healing in streptozotocin diabetes. Prevention by supplemental vitamin A. *Ann. Surg.*, v. 194, p. 42-50, 1981.

43. SENNERBY, L., THOMSEN, P., ERICSON L. E. A Morphometric and Biomechanic Comparison of Titanium Implants Inserted in Rabbit Cortical and Cancellous Bone. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v.7, p.62-70, 1992.
44. SHERNOFF, A.F., COLWELL, J.A., BINGHAM, S. F. Implant for type II diabetic patients: interim report. *Implant Dent.*, v.3, p.183-5, 1994.
45. SIQUEIRA, J. T. T. *Estudo experimental do processo de regeneração óssea ao redor de implantes metálicos de titânio: influência do diabetes mellitus*. São Paulo, 2000. 86 p. Tese (Doutorado em Farmacologia)- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.
46. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro de Conceitos. Condutas para o Diabetes Mellitus. Recomendações da Sociedade Brasileira de diabetes para a prática clínica, 1997. Disponível em: <http://www.nib.unicamp.br/saca-brasil/consenso1a.htm> Acesso em 10 dez. 2001.
47. SPANHEIMER, R.G. Direct inhibition of collagen production in vitro by diabetic rat serum. *Metabolism*, v.37, p.479-85, 1988.

48. SPIEKERMANN, H. Introdução. In____. *Implantologia*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000. cap. 1, p.1-2.
49. TAKESHITA, F. et al. The effects of diabetes on the interface between hydroxyapatite implants and bone in rat tibia. *J. Periodontol.*, v.68, p.180-5, 1997.
50. TAKESHITA, F. et al. Uncontrolled diabetes hinders bone formation around titanium implants in rat tibiae. A light and fluorescence microscopy, and image processing study. *J. Periodontol.*, v.69, p.314-20, 1998.
51. THE EXPERT committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the experts committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* , v. 23, n.1, suppl., p. S4-S19, 2000.
52. VLASSARA, H., BROWNLEE, M., CERAMI, A. Nonenzymatic glycosylation: Role in the pathogenesis of diabetic complications. *Clin. Chem.*, v.32, p.837-41, 1986.
53. WEISS, R.E., GORN, A.H., NIMNI, M.E. Abnormalities in the biosynthesis of cartilage and bone proteoglycans in experimental diabetes. *Diabetes*, v.30, p. 670-7, 1981.

54. WESTFELT, E. et al. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J. Clin. Periodontol.*, v.23, p.92-100, 1996.
55. YAMA, S. et al. A study of regional distribution of bone formed around hydroxyapatite implants in the tibiae of streptozotocin-induced diabetic rats using multiple fluorescent labeling and confocal laser scanning microscopy. *J. Periodontol.*, v.68, p.1169-75, 1997.
56. ZHANG, X, Z., SHI, M.Z., DANG, G.D. Effect of insulin therapy on abnormal bone and mineral metabolism in chronic streptozotocin-induced diabetes rats. *Chung Hua Nei ko Tsa Chih. Chinese Journal of Internal Medicine*, v.31, p.674-77, 1992.

Anexos



ANEXO A1

Tabela 1- Peso (g), glicemia (mg/dL) e período de sacrifício dos animais do grupo D

Coelho	Peso inicial	Peso final	Glicemia inicial	Glicemia 7 dias	Glicemia 14 dias	Glicemia 28 dias	Glicemia 42 dias	Glicemia 56 dias	Glicemia 70 dias	Glicemia 84 dias
33	2200	2500	530	500	515	600	-	-	-	-
57	2200	2450	650	x	X	575	-	-	-	-
54	3100	3500	460	446	400	470	-	-	-	-
63	3300	3600	450	405	570	515	-	-	-	-
66	2100	2450	525	459	X	460	-	-	-	-
22	2650	2600	425	495	460	575	655	560	-	-
41	2100	2300	650	425	350	x	X	625	-	-
75	2100	2800	586	518	600	450	535	539	-	-
01	2900	3700	370	365	240	186	250	234	x	X
O3	2450	3250	364	411	560	570	590	x	X	510
10	2930	2900	366	530	640	575	580	x	X	565
17	2800	3500	417	465	442	420	320	328	315	215

* Valor x corresponde à impossibilidade de realização do exame glicêmico por problemas técnicos durante a coleta (hemólise, volume insuficiente entre outros).

ANEXO A2

Tabela 2- Peso (g), glicemia (mg/dL) e período de sacrifício dos animais do grupo DC

Coelho	Peso inicial	Peso. final	Glicemia inicial	Glicemia 7 dias	Glicemia 14 dias	Glicemia 28 dias	Glicemia 42 dias	Glicemia 56 dias	Glicemia 70 dias	Glicemia 84 dias
34	2600	3400	405	81	135	97	-	-	-	-
37	2700	3500	540	115	X	168	-	-	-	-
38	2100	3150	590	84	X	95	-	-	-	-
51	2390	2400	570	174	129	158	-	-	-	-
52	3500	4000	570	174	119	70	-	-	-	-
55	3800	4100	570	82	64	60	-	-	-	-
59	2300	3100	640	202	120	125	-	-	-	-
31	2350	2900	530	106	140	122	188	188	-	-
35	2600	3240	685	133	137	385	207	177	-	-
07	2400	3200	530	111	370	62	91	53	-	-
13	2600	3400	460	355	87	83	64	78	107	81
18	2730	3730	470	177	53	57	84	67	68	92
19	2680	2720	329	58	83	45	57	125	138	128

* Valor x corresponde à impossibilidade de realização do exame glicêmico por problemas técnicos durante a coleta (hemólise, volume insuficiente entre outros).

ANEXO A3

Tabela 3- Valores de torque reverso obtidos na perna direita e na perna esquerda de animais relativamente a três grupos de experimentos.

TRATAMENTO	PERÍODO	TÍBIA DIREITA	TÍBIA ESQUERDA	ANIMAIS
Controle	1	18	10	3097
	1	12	14	s.n.
	1	17	24	CR1733
	2	25	19	3612
	2	40	35	CR1638
	2	35	40	CR1950
	3	40	31	3461
	3	35	40	3023
	3	48	41	CR 1634
Diabético	1	15	28	33
	1	16	16	57
	1	16	20	54
	1	17	16	63
	1	14	11	66
	2	11	10	22
	2	19	15	41
	2	16	12	75
	3	24	25	01
	3	31	22	03
	3	19	10	10
	3	23	22	17
Diabético controlado	1	20	26	34
	1	17	20	37
	1	18	14	38
	1	17	15	51
	1	19	25	52
	1	24	23	55
	1	32	17	59
	2	19	10	31
	2	23	29	35
	2	16	25	07
	3	22	22	13
	3	20	27	18
	3	31	29	19

ANEXO A4

Tabela 4 - Sumário da análise de variância dos efeitos de tratamento, período, local e suas interações

Efeito	GLE	MQE	GLR	MQR	F	valor-p
Tratamento	2	674,29	25	56,04	14,91	0,0001 *
Período	2	688,27	25	45,22	15,22	0,0001 *
Tratamento x período	4	255,30	25	45,22	5,65	0,0022 *
Local	1	11,04	25	22,12	0,50	0,4865
Tratamento x local	2	12,07	25	22,12	0,55	0,5862
Período x local	2	11,49	25	22,12	0,52	0,6011
Tratamento x período x local	4	16,92	25	22,12	0,76	0,5582

* significativo a um nível menor do que 5% ($p < 0,05$)

GLE= graus de liberdade do efeito

MQE= Média quadrática do efeito

GLR= graus de liberdade do resíduo

MQR= média quadrática do resíduo

ANEXO A5

Tabela 5 - Valores de probabilidade obtidos pelo Teste de Duncan para comparação de médias da interação Tratamento x Período duas a duas

Tratam.	Período	Média									
		{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	
		15,8	32,3	39,2	16,9	13,8	22,0	20,5	20,3	25,2	
C	1	{1}									
C	2	{2}	0,0003*								
C	3	{3}	0,0000*	0,0701							
D	1	{4}	0,7701	0,0006*	0,0000*						
D	2	{5}	0,5845	0,0001*	0,0000*	0,4311					
D	3	{6}	0,1377	0,0111*	0,0002*	0,2081	0,0550				
DC	1	{7}	0,2486	0,0051*	0,0001*	0,3561	0,1093	0,6814			
DC	2	{8}	0,2502	0,0053*	0,0001*	0,3507	0,1107	0,6679	0,9637		
DC	3	{9}	0,0293*	0,0583*	0,0010*	0,0488*	0,0097*	0,3888	0,2334	0,2324	

* significativo a um nível menor do que 5% ($p < 0,05$)

ANEXO A6

Tabela 6 - Teste de Levene para homogeneidade de variância

Efeito	Média Quadrática do efeito	Média Quadrática do resíduo	F	Valor-p
Direito	7,80	6,63	1,18	0,3516
Esquerdo	13,14	8,79	1,50	0,2089

MARGONAR, R. Influência do *Diabetes Mellitus* e da insulino terapia na osseointegração. Análise por torque reverso em tíbia de coelhos. Araraquara, 2002. 88p. Dissertação (Mestrado em Periodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.

Resumo



A indicação da colocação de implantes dentais osseointegrados (IDO) para pacientes com comprometimento sistêmico, como o Diabetes, permanece controversa. O objetivo deste estudo foi avaliar, por meio do torque reverso, a influência do *Diabetes Mellitus* e, de seu controle com insulina, sobre a osseointegração ao redor de implantes. Foram utilizados 34 coelhos adultos da raça Nova Zelândia, os quais foram divididos nos seguintes grupos: grupo controle (C), grupo Diabetes (D) e grupo Diabetes controlado (DC). A indução do Diabetes foi realizada por administração endovenosa de Aloxana (115 mg/kg). Os coelhos do grupo DC receberam tratamento com injeção subcutânea de insulina (10 U/ dia) e os demais receberam solução salina (0,9%) pela mesma via. Após 1 semana, realizou-se cirurgia de instalação bilateral de implantes nas tíbias de cada animal. Os níveis glicêmicos foram avaliados periodicamente pelo método enzimático da glicose -oxidase. Após 4, 8 e 12 semanas, os animais foram sacrificados e os implantes removidos, sendo o teste do torque de remoção dos mesmos executado com torquímetro manual. No período de 4 semanas, não houve diferenças estatisticamente significativas ($p=0.2$) entre os grupos quanto ao valor do torque de remoção dos implantes. Porém, o grupo C apresentou valores estatisticamente superiores em relação aos grupos D e DC nos períodos de 8 ($p=0.0001$ e $p=0.0053$, respectivamente) e 12 semanas ($p=0.0002$ e $p=0.001$, respectivamente). Os grupos D e DC não apresentaram diferenças entre si em nenhum dos períodos avaliados. Assim, pode-se concluir que o *Diabetes Mellitus* influenciou negativamente a osseointegração de implantes colocados em tíbias de coelhos e a insulino terapia não alterou este efeito.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus*; tratamento insulínico; implantes osseointegráveis; titânio; osseointegração; torque reverso.

MARGONAR, R. Influence of *Diabetes Mellitus* and insulin therapy on osseointegration. Removal torque analysis in the tibia of rabbits. Araraquara, 2002. 88p. Dissertação (Mestrado em Periodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.



Abstract

The indication for the placement of osseointegrated dental implants in patients with systemic illness, like diabetes, remains controversial. The purpose of this study was to evaluate, through the removal torque test, the influence of *Diabetes Mellitus* and its control with insulin, on osseointegration around implants. Thirty four New Zealand adult rabbits were separated in 3 groups: control group (C), diabetes group (D) and controlled diabetes group (CD). Aloxana (115mg/kg) was used in diabetes induction. The CD group received treatment with insulin (10 U/ day) and the others received saline solution (0,9%). After 1 week, implants were placed bilaterally in the tibiae of rabbits. After 4, 8 and 12 weeks, the animals were sacrificed and the implants were removed been the removal torque test performed with the aid of a manual torquimeter. At 4 weeks, there were no significant differences ($p=0.2$) among groups regarding the value for implants removal torque. However, C group showed statistically greater values than D and CD groups at 8 ($p=0,0001$ and $p=0.0053$, respectively) and 12 weeks ($p=0.0002$ and $p=0.001$, respectively). The groups D and CD didn't showed any significant differences between each other in any period evaluated. Thus, it may be concluded that *Diabetes Mellitus* can negatively influence the osseointegration around implants in tibiae of rabbits and insulin therapy did not altered this effect.

Keywords: *Diabetes Mellitus*; insulin; dental implants; titanium; osseointegration; torque.