

Luiz Guilherme Fiorin

***Osseointegração de implantes de titânio
instalados sem estabilidade primária em ratos
diabéticos. Influência da liberação local da
aminoguanidina***

**Araçatuba – SP
2016**

Luiz Guilherme Fiorin

**Osseointegração de implantes de titânio
instalados sem estabilidade primária em ratos
diabéticos. Influência da liberação local da
aminoguanidina**

Trabalho de Conclusão de Curso como parte dos requisitos
para obtenção do Título de Bacharel em Odontologia da
Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP

Orientadora: Prof^ª.Adj.Maria Cristina Rosifini Alves-Rezende

**Araçatuba – SP
2016**

Dedicatória

Dedicatória

Dedico esse trabalho a minha família, Meus pais Sílvia e Luciano e ao meu Irmão Juninho, que são responsáveis por eu apresentar esse trabalho hoje e responsáveis por me darem a chance de realizar os meus sonhos.

Agradecimentos

Agradecimentos

Gostaria de começar agradecendo todos aqueles que de algum modo me ajudaram na minha formação pessoal e profissional e me ajudaram a me tornar a pessoa que eu sou hoje

Agradeço aos meus pais, por todo empenho que tiveram para que os seus dois filhos pudessem estudar e se formarem, as vezes abrindo mão de algumas coisas e as vezes puxando minha orelha para que eu pudesse seguir em frente e alcançar todas as minhas ambições, deixando de lado a preguiça e o desânimo

Agradeço ao meu irmão, por todo apoio quando eu tive minhas dúvidas e pela sua paciência que foi exercitada várias vezes

Agradeço aos meus familiares, que mesmo a distância me apoiaram a continuar e seguir com meu caminho e me encorajaram a não desistir

Agradeço aos meus amigos da Republica Mamonas Teta, que por esses 5 anos foi minha segunda casa e minha segunda família

Agradeço aos meus amigos da Urso Molar, que me proporcionaram os melhores momentos da minha graduação, que tiveram paciência para relevar as brincadeiras que eram feitas e que se mostraram amizades verdadeiras que vou levar pro resto da minha vida

Agradeço A Surubateria e aos integrantes de sua Harmonia, meus amigos e meus parceiros

Agradeço aos meus colegas da turma 58 e aos professores que doaram um pouco de sua sabedoria e nos guiaram no caminho do aprendizado

Agradeço à minha professora orientadora, Profa. Dra. Maria Cristina Rosífini Alves Rezende, que sempre mostrou paciência e determinação em me ajudar com problemas de qualquer natureza, sempre com seu jeito gentil e sua simpatia

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo 2013/23289-6) , por apoiar a projeto e assim torna-lo possível de ser realizado e concluído

Finalmente agradeço também a todos que passaram na minha vida e deixaram suas marcas, seja por curto período ou longo período de tempo, levo para sempre em meu coração as experiências e o aprendizado que eu pude adquirir com vocês

"Descobri como é bom chegar quando se tem paciência. E para se chegar, onde quer que seja, aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão. É preciso, antes de mais nada, querer".

Amyr Klink

Resumo

Fiorin LG, Alves Rezende MCR. Osseointegração de implantes de titânio instalados sem estabilidade primária em ratos diabéticos. Influência da liberação local da aminoguanidina. (Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação). Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2016, 35p.

RESUMO

Substitutos ósseos homogêneos e aloplásticos vêm sendo usados a fim de melhorar as condições do leito cirúrgico e facilitar o processo de osseointegração em casos de ausência de estabilidade primária. Dentre os substitutos aloplásticos tem-se destacado os polímeros poliméricos, tais como a quitosana, que se destaca por sua abundância, biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa toxicidade. Dentre as inúmeras propriedades biológicas descritas para a quitosana, a capacidade antioxidante, antimicrobiana, inibição da formação de biofilmes, anti-inflamatória, incorporadora de fármaco e reparadora são as mais relevantes para a área odontológica. O propósito deste trabalho foi avaliar histomorfometricamente em ratos diabéticos o reparo ósseo ao redor de implantes associados à quitosana/aminoguanidina. Foram confeccionados 60 implantes de Titânio ASTM F67 (Grau 4). Os implantes foram divididos em dois grupos Grupo A (Saudáveis) e Grupo B (Diabéticos) e subdivididos em GI (usinado), GII (quitosana) e GIII (quitosana/aminoguanidina). Na sequência foram implantados em fêmures de ratos machos. Os animais foram eutanasiados aos 60 dias pós-operatórios. As peças foram processadas em MMA (Stevenel's blue/Alizarin red S). Os resultados obtidos revelaram que a membrana composta de quitosana/aminoguanidina mostrou topografia nanorugosa e permitiu nos animais diabéticos valores significativamente superiores para o percentual de contato osso/implante e de formação óssea dentro das roscas. Concluiu-se que a osseointegração em ratos diabéticos foi favorecida pela disponibilidade local de aminoguanidina a partir da membrana composta de quitosana/aminoguanidina.

Descritores: complicações do diabetes, efeitos de drogas, implantes dentários, metabolismo, osseointegração, ratos.

Lista de Tabelas

Lista de Tabelas

Tabela 1. Grupos Experimentais A e B	24
Tabela 2. Percentual de contato osso/implante	28
Tabela 4. Percentual de área óssea dentro dos limites das roscas do implante	28

Lista de Gráficos

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Percentual de contato osso/implante	28
Gráfico 2. Percentual de área óssea dentro dos limites das roscas do implante	28

Sumário

Sumário

Introdução	17
Proposição	21
Material e Método	23
Resultados	25
Discussão	29
Conclusão	32
Referências	34

Introdução

Introdução

Substitutos ósseos homogêneos e aloplásticos vêm sendo usados a fim de melhorar as condições do leito cirúrgico e facilitar o processo de osseointegração em casos de ausência de estabilidade primária.

Dentre os substitutos aloplásticos tem-se destacado o aproveitamento de matérias primas de baixo custo, fácil acesso e fácil manipulação para o desenvolvimento de novos materiais poliméricos¹. Dentre esses materiais podemos citar os polímeros poliméricos. Vários polímeros biodegradáveis naturais e/ou sintéticos estão sendo utilizados na fabricação de polímeros, mas apenas alguns têm demonstrado biocompatibilidade. Entre os polímeros que se destacam pela excelente biocompatibilidade estão os polissacarídeos. Como exemplo tem-se a quitosana que se destaca por sua abundância, biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa toxicidade^{2,3}.

A quitosana é um biopolímero com estrutura química única formando um polímero linear, com elevada densidade de carga e de grupos reativos assim como inúmeras ligações de hidrogênio. Estas características permitem que exiba uma excelente biocompatibilidade e que seja facilmente processada. O termo "quitosana" refere-se a um grupo heterogêneo de polímeros que combinam uma vasta gama de características físico-químicas e biológicas, e que permitem ampla gama de aplicações⁴.

O uso de quitosana na forma de membranas poliméricas tem se desenvolvido a partir da necessidade de obtenção de materiais biocompatíveis e de suas propriedades mecânicas e características de permeação ideais para originar membranas seletivas que possam ser utilizadas na obtenção de curativos, diálise e sistemas de liberação de fármacos^{5,6}. Ademais a quitosana possui ligações de hidrogênio inter e intramoleculares nos resíduos D-glucosamina, o que permite a formação de filmes e fibras. Cabe lembrar que polímeros naturais são preferenciais pois apresentam menor índice de rejeição e assim maior biocompatibilidade quando comparados aos polímeros sintéticos. Outra característica importante dos polímeros naturais é a biodegradabilidade, não requerendo remoção cirúrgica e apresentando poucos efeitos colaterais. Degradam *in vivo* em fragmentos menores, fáceis de serem eliminados pelo organismo, atóxicos e que não causam reação inflamatória^{5,6}.

Atualmente vários estudos *in vitro* e *in vivo* sobre liberação controlada são realizados utilizando a quitosana e diferentes fármacos (Rifampicina, Diclofenaco de sódio, Sulfato de ferro, enrofloxacina e sulfonamidas)⁷.

Estudos têm relatado que a reticulação e modificação química da membrana influencia a permeabilidade da mesma. A reticulação com glutaraldeído, etileno glicol e outros reticulantes tem a capacidade de mudar a permeabilidade da membrana. A modificação química com hexametileno e aldeídos modificam a carga iônica da membrana influenciando também sua permeabilidade⁷. Atualmente esforços têm sido realizados para modificar o grau de molhabilidade das membranas, ajustando a superfície hidrofílico-hidrofóbica, com o objetivo de alterar a permeabilidade. A modificação da permeabilidade das membranas de quitosana é essencial no estudo do tratamento de água, ultrafiltração (hemodiálise) e liberação de fármacos⁸.

Na área odontológica Spin-Neto destaca as aplicações da quitosana na forma de poligel para tratamento de bolsas periodontais, defeitos infra-ósseos e sítios fechados; terapia periodontal não-cirúrgica e em sítios cirúrgicos⁹.

Sistemas de liberação bucal mucoadesivos desenvolvidos por hidrogéis de quitosana parecem ser apropriados para prolongar o tempo de residência da forma farmacêutica, melhorando o efeito terapêutico local¹⁰.

Neste contexto, a procura por novos sistemas de liberação controlada de fármacos tem sido muito relevante no sentido de se estabelecer alternativas terapêuticas mais eficientes em pacientes portadores de comorbidades e que necessitem de procedimentos cirúrgicos bucais; A tecnologia de sistemas poliméricos de liberação controlada acena com a possibilidade de administração de fármacos com mais segurança e com efeitos colaterais minimizados¹¹.

O *diabetes mellitus* é uma síndrome complexa de origem multifatorial, caracterizada por um distúrbio metabólico, em que a capacidade de metabolização de glicídios se encontra prejudicada. As taxas de *diabetes mellitus* estão aumentando em números alarmantes, particularmente o *diabetes mellitus* não-insulinodependente. Dados epidemiológicos de 1997 mostram que 124 milhões de pessoas em todo o mundo apresentavam diabetes, dos quais 97% tinham diabetes tipo II. Estimativas de 2010 apontam um número total de pessoas diabéticas de aproximadamente 221 milhões^{12,13}.

A hiperglicemia é considerada a principal causa das complicações do diabetes. Seus efeitos deletérios são atribuídos, entre outros fatores, à constituição de um grupo heterogêneo de moléculas formado de uma reação não-enzimática de açúcar com grupos protéico, lipídico e ácido nucléico. Esse grupo heterogêneo é chamado de produtos das glicosilação avançada (AGEs). Além da produção endógena de AGEs, esses também podem ser introduzidos no corpo por fontes exógenas. O tabaco, por exemplo, é uma forma bem estabelecida de fonte exógena de AGEs, e estudos recentes têm mostrado que a dieta também é uma importante fonte de AGEs¹⁴.

Os indivíduos diabéticos apresentam maior risco para infecções e complicações cardiovasculares do que os não-diabéticos. A perfusão tecidual e doenças microvasculares têm uma importante correlação com a cicatrização tecidual. Em diabéticos o processo de cicatrização dos tecidos duros e moles é prejudicado em consequência de mudanças microvasculares, da diminuição do metabolismo protéico e pela função deficiente dos neutrófilos³⁸. Os relatos de estudos que investigam os efeitos do estado diabético na cicatrização mostram prejuízos substanciais no mecanismo de osseointegração, provocados pelas alterações qualitativas e quantitativas dos componentes de regeneração tecidual.

Balshi e Wolfinger¹⁵ lembram que os conceitos biológicos dos efeitos do diabetes na osseointegração estão relacionados à interação de AGEs (produtos da glicosilação avançada) com a formação de células ósseas e proteínas. A presença de AGEs parece produzir um ambiente desfavorável para a osseointegração. A fim de amenizar ou mesmo suprimir os efeitos danosos do acúmulo de AGEs nos tecidos, diversas substâncias têm sido testadas com resultados promissores. A aminoguanidina tem demonstrado capacidade para inibir a formação de AGEs do colágeno e membrana basal *in vivo* e *in vitro*, suprimindo o desenvolvimento da retinopatia diabética experimental e prevenindo outras complicações sistêmicas da hiperglicemia como patologia cardiovascular, renal e do metabolismo ósseo. Além disso parece modular a resposta do hospedeiro por ser um recurso eficiente na proteção microvascular em pacientes com diabetes, e como inibidor da síntese da óxido nítrico sintase (NOS) em processos inflamatórios¹⁶.

Aiala et al.¹⁷ observaram que a disponibilidade local de aminoguanidina em animais diabéticos levou a um aumento nos valores da força de contratorque da retenção mecânica dos implantes ao mesmo nível que em animais não-diabéticos. Os autores utilizaram membranas de quitosana carregadas com o fármaco na concentração de 7,35 mmol / kg de peso corporal.

Proposição

Proposição

O presente estudo teve como objetivo avaliar a osseointegração de implantes de titânio instalados sem estabilidade primária e associados ao enxerto de quitosana/aminoguanidina em ratos diabético-induzidos.

Material e Método

Material e Método

O experimento utilizou 60 (n=10) ratos machos com peso entre duzentos e cinquenta e trezentos gramas, da espécie *Rattus norvegicus*, ordem *Rodentia*, linhagem *Wistar*, distribuídos em dois grupos, com 30 animais cada (Grupo A/ratos saudáveis e Grupo B/ratos diabéticos) e estes subdivididos em três grupos. Os grupos foram nomeados da seguinte forma: I, II e III (tabela 1).

Tabela 1. Grupos experimentais A ou B

GRUPO	Nº ANIMAIS	TRATAMENTO
GRUPO I	10	Usinado
GRUPO II	10	Quitosana
GRUPO III	10	Quitosana/Aminoguanidina

Durante todo o experimento, os animais permaneceram alojados em gaiolas plásticas padronizadas (39x32x16cm) com forração de maravalha (estéril) e mantidos em temperatura controlada de aproximadamente 21 graus centígrados, com ciclo de luz claro-escuro de 12 horas (luz de 6:00 às 18:00 horas), tendo água e ração à vontade. Todos os experimentos foram realizados entre 07:30 e 09:30 horas, com objetivo de minimizar as influências circadianas. Os procedimentos de manipulação, alimentação e limpeza foram realizados seguindo rotina habitual.

A perfuração da tíbia foi realizada em apenas um estágio. A refrigeração foi realizada através de irrigação copiosa com solução fisiológica a 0,9 %. O implante, após ser removido do grau cirúrgico estéril por meio de pinça de titânio, foi levado ao local da sua instalação. Obedeceu-se ao preparo prévio da loja cirúrgica de acordo com o grupo ao qual o animal pertencia (Tabela 1). O ato operatório foi finalizado com o fechamento primário dos tecidos, por meio de suturas simples, com fio nylon 4-0, montado em agulha atraumática, semicircular, de 1,5 cm de comprimento, secção triangular, por planos e com auxílio de pinça Adson.

Decorridos 60 dias após a instalação dos implantes, a eutanásia foi realizada. As tíbias direitas foram removidas e o tecido mole excedente eliminado. Os segmentos ósseos contendo os implantes foram seccionados, incluídos e corados com vermelho de alizarina e azul de Stevenel para posterior análise histológica e histomorfométrica.

Resultados

Resultados

Neste trabalho foi estabelecido como hipótese nula a ser testada se o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio CP instalados sem estabilidade primária em ratos diabéticos não sofre influência da liberação local da aminoguanidina. O reparo ósseo ao redor de implantes foi analisado qualitativamente e quantitativamente em dois parâmetros distintos: (1) percentual de contato osso/implante e (2) área de neoformação óssea produzida nas áreas abrangentes de cada rosca do implante dentário.

- **Análise Histológica Qualitativa**

Para todos os implantes avaliados nos Grupos A e B observou-se a formação de tecido ósseo, neoformado ou maduro, ao redor dos implantes e ausência de tecido fibroso. Quando comparados os Grupos A e B (Saudáveis e Diabéticos, respectivamente) entre si, diferenças histológicas foram observadas para todos os subgrupos: o Grupo Animais Saudáveis quando comparado ao Grupo Diabético, em todos os subgrupos, mostrou maiores áreas de formação óssea. Quando comparados os subgrupos do Grupo Animais Saudáveis observou-se que a membrana quitosana/aminoguanidina não respondeu por maior formação/maturação de tecido ósseo peiimplantar. No grupo diabético, no entanto, a instalação dos implantes junto à membrana de quitosana/aminoguanidina favoreceu a formação óssea.

- **Análise Histológica Quantitativa**

Os valores obtidos para o percentual de contato osso/implante e percentual da área óssea entre as roscas foram submetidos ao Teste de Normalidade e verificou-se amostra não-normal, tanto para os valores de contato osso/implante quanto para aqueles referentes ao percentual de área óssea dentro dos limites das roscas do implante. A distribuição não-normal exige a seleção de teste estatístico não-paramétrico. O teste estatístico Kruskal-Wallis ($p < 0.0001$) foi realizado para testar a hipótese de que os diferentes grupos apresentam ou não resultados estatisticamente semelhantes em razão do quadro sistêmico e dos diferentes materiais de preenchimento (Tabelas 2 e 3, Gráficos 1 e 2). Quando o teste Kruskal-Wallis foi aplicado para avaliação dos resultados obtidos para contato osso/implante apresentou $h=58.4770$. Quando aplicado para os valores obtidos para a área óssea dentro dos limites da rosca encontrou-se $h=58.5483$.

- **Percentual de contato osso-implante**

Para estabelecer o percentual entre o contato íntimo do osso neoformado e o implante foram realizadas mensurações lineares no perímetro do implante e

contabilizadas tanto as medidas totais (das quatro roscas expostas) como a medida dos perímetros tangentes ao tecido ósseo.

Quando analisadas as médias percentuais de tecido ósseo tangente à rosca do implante os resultados deste trabalho identificaram diferenças estatísticas em razão do quadro diabético e da associação do implante a quitosana e quitosana/aminoguanidina. Assim, o Grupo AI mostrou diferenças estatísticas significativas em relação ao Grupo AII, com o percentual de contato osso/implante significativamente maior no Grupo AI (Animais Saudáveis/Implante Usinado) quando comparado ao Grupos AII (Animais Saudáveis/Quitosana). Quando analisados os animais diabéticos entre si, também foram observadas diferenças significativas entre os Grupos BI, BII e BIII. Desse modo, o percentual de contato osso/implante foi significativamente maior no Grupo BIII (Animais Diabéticos/ Quitosana/ Aminoguanidina) quando comparado aos Grupos BI (Animais Diabéticos/Implante Usinado) e BII (Animais Diabéticos/Quitosana).

Quando comparados animais saudáveis e diabéticos, o Grupo AI (Animais Saudáveis/Implante Usinado) mostrou formação óssea estatisticamente superior no perímetro osso/implante ao Grupo BI (Diabéticos/Implante Usinado) e BII (Diabéticos/Quitosana). O Grupo AIII (Animais Saudáveis/ Quitosana/Aminoguanidina) mostrou resultados superiores para formação óssea que o Grupo BII (Diabéticos/Quitosana). As médias percentuais para cada grupo estão na Tabela 1.

- **Área de tecido ósseo neoformado dentro dos limites da rosca do implante**

O segundo parâmetro avaliado refere-se ao percentual de área óssea total encontrada dentro dos limites das roscas do implante. Quando as médias destes percentuais foram analisadas os resultados obtidos identificaram, de forma semelhante aos achados para o percentual de contato osso-implante, diferenças estatísticas em razão do quadro diabético e da associação do implante a quitosana e quitosana/aminoguanidina. Assim, o Grupo AI mostrou diferenças estatísticas significativas em relação aos Grupos AII e AIII. Assim, a área óssea entre as roscas foi significativamente maior no Grupo AI (Animais Saudáveis/Implante Usinado) quando comparado aos Grupos AII (Animais Saudáveis/Quitosana) e AIII (Animais Saudáveis/Quitosana/Aminoguanidina). Quando comparados os animais diabéticos entre si, também foram observadas diferenças significativas entre o Grupo BI, BII e BIII. Desse modo, a área óssea entre as roscas foi significativamente maior no Grupo BIII (Animais Diabéticos/ Quitosana/ Aminoguanidina) quando comparado aos Grupos BI (Animais Diabéticos/ Implante Usinado) e BII (Animais Diabéticos/Quitosana).

Quando comparados animais saudáveis e animais diabéticos o Grupo BII (Animais Diabéticos/Quitosana) mostrou os piores resultados e estatisticamente

inferiores todos os grupos estudados (AI, AII, AIII, BI e BIII). As médias percentuais para cada grupo podem ser verificadas na Tabela 2.

Tabela 2. Percentual de contato osso/implante

% de contato osso/implante	GRUPOS					
	GAI	GAI	GAI	GBI	GBI	GBI
	62.85a	43.12b	50.89a	38.76b	11.21b	61.98a

Tabela 3. Percentual de área óssea dentro dos limites das roscas do implante

% de área óssea entre as roscas	GRUPOS					
	GAI	GAI	GAI	GBI	GBI	GBI
	75.28a	23.11b	59.91a	15.98b	8.68b	62.60a

Gráfico 1. Percentual de contato osso/implante

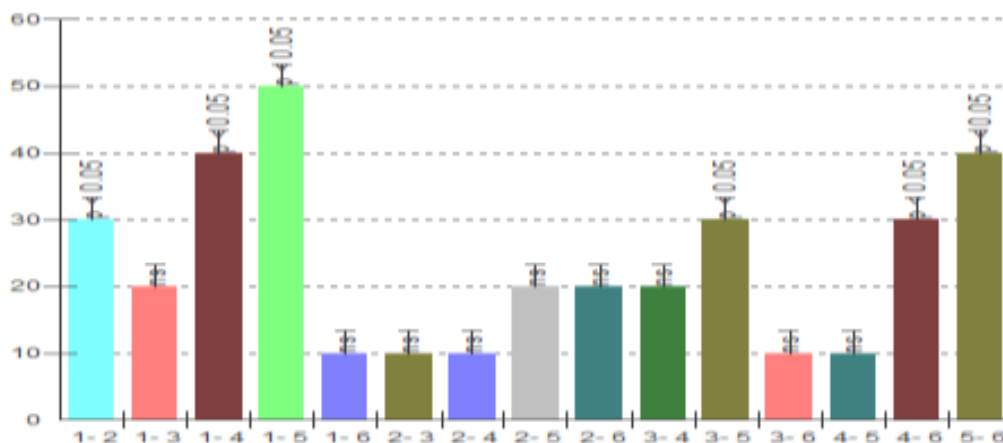
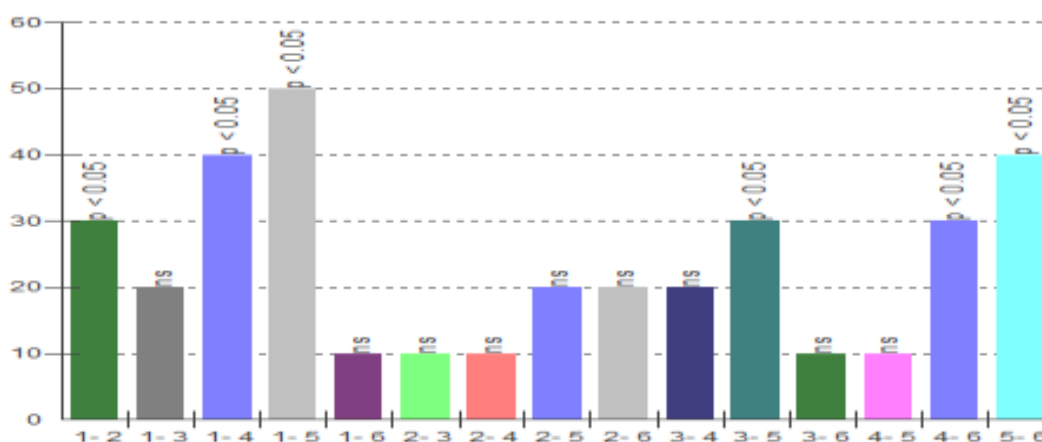


Gráfico 2. Percentual de área óssea entre as roscas



Discussão

Discussão

O *diabetes mellitus* um grave problema de saúde pública por atingir parte expressiva da população, por seu risco e pela grande dificuldade de seu controle. Destaca-se também por suas complicações, mortalidade, altos custos financeiros e sociais envolvidos no tratamento e deterioração significativa da qualidade de vida. No período pós-cirurgia no paciente diabético irão ocorrer modificações acentuadas nas proteínas de cicatrização e na formação do coágulo sanguíneo, principalmente fator VII.

No presente trabalho, os resultados obtidos após o estudo do reparo ósseo ao redor de implantes de titânio CP instalados sem estabilidade primária em ratos diabéticos e associados à liberação local de aminoguanidina a partir de membrana (hidrogel) de quitosana/aminoguanidina mostraram que o percentual de contato osso-implante e o percentual de área óssea no interior das roscas sofreram influência do quador sistêmico e da disponibilidade local de aminoguanidina. Rejeita-se, portanto, a hipótese nula no presente estudo.

Uma possível explicação seria o papel inibidor da aminoguanidina na formação de AGEs do colágeno inicial, o que permitiria maior estabilidade do coágulo de fibrina, de tal sorte que mesmo se tratando de um organismo diabético, houve formação de tecido ósseo periimplantar em patamares semelhantes ao organismo saudável. Esta afirmação está embasada na análise dos valores obtidos para a formação óssea no perímetro e entre as roscas do implante onde o Grupo BIII (animais diabéticos que receberam implante de titânio associado à membrana de quitosana/aminoguanidina) apresentou valores estatisticamente semelhantes aos grupos dos animais saudáveis, AI, AII e AIII.

Um dado importante observado nos resultados obtidos é que a membrana proposta em nosso estudo (quitosana/aminoguanidina) não aumentou a formação óssea em animais saudáveis, apenas nos animais diabéticos. Este comportamento poderia ser explicado em razão do organismo normal não apresentar altos níveis de proteína glicada, como ocorre no organismo diabético. Outra consideração importante a ser feita é que a membrana de quitosana pura promoveu diminuição estatisticamente significativa na formação óssea nos Grupos AII e BII, acentuada nos animais diabéticos, que apresentaram os mais baixos valores de formação óssea quando comparados todos os grupos entre si (animais saudáveis e animais diabéticos). Esse desempenho biológico nos leva a acreditar que a quitosana pura não fornece o arcabouço osteoindutor tal qual a quitosana associada à aminoguanidina. Embora

inerte ao organismo (pois mesmo tardia, houve formação óssea), a quitosana pura não apresenta função biológica que indique sua aplicação.

Esses achados são corroborados pelos trabalhos de Aiala et al.¹ que observaram que a disponibilidade local de aminoguanidina em animais diabéticos levou a um aumento nos valores da força de contratorque da retenção mecânica dos implantes ao mesmo nível que em animais não-diabéticos. Os autores utilizaram membranas de quitosana carregadas com o fármaco na concentração de 7,35 mmol / kg de peso corporal.

Parece importante destacar que o quadro diabético não inibiu a formação óssea, a qual se mostrou em menor percentual quando analisada no perímetro osso/implante e na área entre as roscas.

Nossos resultados vão de encontro aos estudos de Balshi e Wolfinger¹⁵ que avaliaram a estabilidade de 18 implantes do sistema Brånemark carregados imediatamente em uma paciente diabética de 71 anos de idade, controlada por insulina, nos primeiros 30 meses depois da cirurgia, correlacionando os dados encontrados com a estabilidade de implantes em pacientes saudáveis. As medidas foram realizadas através da análise da frequência de ressonância em todos os implantes no dia da cirurgia e em um, dois, três, seis e 30 meses após a cirurgia. Todos os implantes permaneceram em função após os 30 meses de acompanhamento, sendo que a estabilidade média diminuiu 12,7% nos primeiros 30 dias, o dobro do observado na população geral. Após o período do estudo, a estabilidade média dos implantes continuou a aumentar, entretanto, não permanecendo igual às medidas iniciais do dia da cirurgia. Os autores concluíram que, apesar das diferenças metabólicas dos pacientes diabéticos, um protocolo de carregamento imediato pode ser bem-sucedido e resultar em boa osseointegração.

Podemos inferir que a inserção de implantes de Ti-CP usinados em organismos diabéticos, em situações de ausência de estabilidade primária e associados a membrana (hidrogel) de quitosana/aminoguanidina resulta na possibilidade de utilização de entrega local de aminoguanidina, representando estratégia promissora, capaz de contribuir favoravelmente para a osseointegração em pacientes com alterações metabólicas, tais como o *diabetes mellitus*.

Conclusão

Conclusão

Com base na metodologia empregada e nos resultados obtidos é possível concluir que:

- O reparo ósseo ao redor de implantes de titânio CP instalados sem estabilidade primária em ratos diabéticos sofreu influência da liberação local de aminoguanidina.

Referências

Referências

1. Trindade CGN. Obtenção de membranas de quitosana modificadas e estudo das suas propriedades térmicas e permeabilidade. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2006.
2. Dodane V et al. Pharmaceutical applications of chitosan. *Pharm Scie Technol To* 1998;1(6):246-53.
3. Freire AC et al. Liberação específica de fármaco no cólon por via oral – II. Tipos de sistemas utilizados. *Rev Bras Ciênc Farm* 2006; 42(3):337-55.
4. Kumar MNVR et al. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chem. Rev*, 2004; 104:6017-84.
5. Khor E et al. Implantable applications of chitin and chitosan. *Biomaterials* 2003; 24:2339-49.
6. Okamoto Y et al. Analgesic effects of chitin and chitosan. *Carbohydrate Polymers* 2002; 49(3):249-52.
7. Trindade CGN. Obtenção de membranas de quitosana modificadas e estudo das suas propriedades térmicas e permeabilidade. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2006.
8. Wang H et al. Surface modification of chitosan membranes by alkane vapor plasma. *J Mat Chem* 2001;11:1374-77.
9. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci.* 1998;106(3):721-64.
10. Needleman IG, Smales FC. In vitro assessment of bioadhesion for periodontal and buccal drug delivery. *Biomaterials* 1995;16: 617-24
11. Stulzer, H. K.; Lacerda, L.; Tagliari, M. P.; Silva, M. A. S.; Fávere, V.T.; Laranjeira, M. C. M.; *Carbohydr. Polym.* 2008, 73, 490.
12. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year. 2010. *Diabet Med.* 1997;14 (5): S1-85.
13. Peppia M, Vlassara H. «Oxidant stress, diabeters mellitus and its complications. Strategies in the treatment of type 2 diabetes mellitus». I. *Migdalís ed, Zita, 2003*
14. Peled M, Ardekian L, Tagger-Green N, Gutmacher Z, Machtei EE. Dental implants in patients with type 2 diabetes mellitus: a clinical study. *Implant Dent.* 2003;12(2):116-22.
15. Balshi TJ, Wolfinger GJ. Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. *Implant Dent.* 1999;8(4):355-9.
16. Hammes HP et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88:11555-8.
17. Aiala GF, Oliveira AM, Costa FO, Fialho DL, Cunha AS Jr, Oliveira PA. Effect of local application of aminoguanidine on the biomechanical retention of implants in rats with induced diabetes. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013, 28(5):1272-7