

Marina Tolomei Sandoval Cury

**Osseointegração de implantes de titânio
instalados sem estabilidade primária em ratos
diabéticos. Influência da associação adesivo
fibrínico/ácido tranexâmico**

**Araçatuba – SP
2016**

Marina Tolomei Sandoval Cury

**Osseointegração de implantes de titânio
instalados sem estabilidade primária em ratos
diabéticos. Influência da associação adesivo
fibrínico/ácido tranexâmico**

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^{ra}. Adj. Maria Cristina Rosifini Alves Rezende

**Araçatuba – SP
2016**

Dedicatória

Dedicatória

Primeiramente, dedico este trabalho a Deus, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.

À minha família, por sua capacidade de acreditar e investir em mim. Mamãe Eliane Tolomei Sandoval Cury e papai Mariano José Sandoval Cury, a presença, apoio e cuidado de vocês significou amor, segurança, e certeza de que não estou e nunca estarei sozinha.

Ao meu amado namorado Bruno Munin Ghizzioli. Obrigada pelo carinho, ajuda nos projetos, paciência, compreensão e por sua capacidade de me trazer paz na correria de cada ano. Amo você.

À minha amada amiga e melhor dupla Vanessa Mosca Gonçalves, por compartilhar comigo todas as risadas, dúvidas, alegrias, desesperos, aprendizados e pacientes maluquinhos da maioria das disciplinas clínicas e laboratoriais. Uma amizade como a nossa, desde o primeiro dia de aula, é um presente divino. Um caminho iluminado e repleto de sucesso certamente está traçado para você.

Às minhas preciosas amigas Isabela, Alíne e Amanda. Vocês tornaram meus dias os mais maravilhosos possíveis. Nada seria divertido sem vocês. Cada sorriso, piada e "ciumera" será sempre lembrado com o maior amor do universo por mim. Aos meus queridos amigos da disciplina de endodontia da UNESP/FOA Vanessa Marques, Ana Maria, Carlos e Diego, e ao Professor Eloí Dezan Júnior, por terem me acolhido de forma tão amável em um momento de decisões, mudanças e aprendizado.

Aos professores da UNESP/FOA, excelentes profissionais e maravilhosos seres humanos, que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. Levarei em meu coração o melhor de cada um. A todos os meus pacientes da Graduação, pessoas iluminadas que confiaram o seu maior bem, a saúde, para o meu aprendizado.

Agradecimentos

Agradecimentos

Agradeço à Professora Maria Cristina Rosifini Alves Rezende, por sua imensa dedicação, orientação, amor incondicional pela carreira e apoio incansável, sempre com muito carinho e servindo como exemplo. Serei eternamente grata por ter sido escolhida como sua orientada e por fazer parte desde projeto maravilhoso. Foi uma honra aprender e fazer ciência com a senhora. Não haverá nesse mundo melhor orientadora.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP (Processo), por fomentar meu projeto e fazer de mim orgulho para os meus pais.

À minha querida banca, Professora Leda Maria Pescinini Salzedas e Professor André Pinheiro de Magalhães Bertoz.

E, por fim, agradeço aos ratinhos presentes no meu trabalho de conclusão de curso. Sem eles nenhum parágrafo seria possível.

"Quem sabe pode muito. Quem ama pode muito mais"

Resumo

Cury MTS, Alves Rezende MCR. Osseointegração de implantes de titânio instalados sem estabilidade primária em ratos diabéticos. Influência da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico. (Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação). Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2016, 39p.

RESUMO

Quando implantes são instalados imediatamente após a extração dentária pode ocorrer ancoragem primária diminuída e retardo e/ou deficiência do processo de osseointegração. Isto se dá em razão da ampla interface entre as paredes circundantes do alvéolo e a superfície do implante. O propósito deste trabalho foi avaliar histomorfometricamente em ratos diabéticos o reparo ósseo ao redor de implantes associados à adesivo fibrínico/ácido tranexâmico. Foram confeccionados 80 implantes de *Titânio* ASTM F67 (*Grau* 4). Os implantes foram divididos em dois grupos ($n=40$): Grupo A (Ratos Saudáveis) e Grupo B (Ratos Diabéticos). Os implantes usinados foram acondicionados individualmente e esterilizados por meio de radiação gamma (25 kGy) e subdivididos em GI (usinado), GII (usinado/adesivo fibrínico), GIII (usinado/ácido tranexâmico) e GIV (usinado/adesivo fibrínico/ácido tranexâmico). Na sequência foram implantados em fêmures de 40 ratos machos (250 gramas) saudáveis (Grupo A) e 40 ratos diabéticos (Grupo B), os quais foram anestesiados (Xylazina/Ketamina) e tricotomizados em suas patas traseiras direitas. Após incisão, divulsão, acesso ao leito ósseo e perfuração com sobrefresagem sob irrigação com soro fisiológico, os leitos cirúrgicos foram preenchidos com o material destinado a cada grupo e os implantes instalados. Na sequência foi realizada sutura (fio 4.0). Os animais foram eutanasiados aos 60 dias pós-operatórios. As peças foram processadas em MMA (Stevenel's blue/Alizarin red S). Os resultados obtidos mostraram diferenças estatísticas significativas tanto para o percentual de contato osso/implante como para o percentual de área óssea dentro dos limites das roscas entre os Grupos AI e BI e AIV e BIV. Concluiu-se que o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio CP instalados sem estabilidade primária em ratos diabéticos foi favorecido pela associação a adesivo fibrínico /ácido tranexâmico.

Descritores: Implantes Dentários, Osseointegração, Adesivo Tecidual De Fibrina, Ácido Tranexâmico.

Lista de Tabelas

Lista de Tabelas

Tabela 1. Material para preenchimento do defeito ósseo	24
Tabela 2. Grupos Experimentais A e B	24
Tabela 3. Percentual de contato osso/implante	29
Tabela 4. Percentual de área óssea dentro dos limites das roscas do implante	29

Lista de Gráficos

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Kruskal-Wallis para o percentual de contato osso/implante	29
Gráfico 2. Kruskal-Wallis para o percentual de área óssea dentro dos limites das roscas do implante	29

Sumário

Sumário

Introdução	16
Proposição	21
Material e Método	23
Resultados	26
Discussão	30
Conclusão	33
Referências	35

Introdução

Introdução

Ancoragem primária diminuída e retardo e/ou deficiência do processo de osseointegração podem ocorrer quando implantes são instalados imediatamente após a extração dentária. Isto se dá em razão da ampla interface entre as paredes circundantes do alvéolo e a superfície do implante ^{1,2}. Vários estudos têm avaliado a macro e microgeometria dos materiais, bem como técnicas e instrumentação cirúrgica na tentativa de promover o preenchimento ósseo do defeito sob o ponto de vista clínico, mecânico e biológico, garantindo, além de melhor contorno alveolar, previsibilidade no processo de osseointegração ³⁻¹¹. Substitutos ósseos homogêneos e aloplásticos vêm sendo usados a fim de melhorar as condições do leito cirúrgico e o processo de reparação em casos específicos como sobrefresagem, fenestrações, baixa densidade óssea e complementação alveolar pós-exodontia ^{2-6,8,12-14}.

Dentre os substitutos aloplásticos incluem-se as biocerâmicas à base de sais de fosfato de cálcio, polímeros e produtos à base de colágeno e fibrina ^{10,15-26}.

Os adesivos fibrínicos, também conhecidos como selantes de fibrina e cola de fibrina são produtos não citotóxicos, oriundos de proteínas do plasma humano, que mimetizam a via final da rede de coagulação ^{4,27-30}. Nesses produtos, o fibrinogênio é proteolicamente clivado e convertido em polímeros de fibrina pela ação da trombina. O Fator XIII, quando ativado pela trombina na presença de cálcio, reage com os polímeros de fibrina resultando em coágulo estável, insolúvel e semelhante ao coágulo fisiológico ²⁷. A lise prematura do coágulo é impedida pela presença de aprotinina, um inibidor da fibrinólise ^{4,21,27}. O selante de fibrina tem boa tolerabilidade e raríssimos casos de eventos adversos têm sido relatados ²⁷. Estes materiais são utilizados em diferentes campos cirúrgicos como agentes hemostáticos e indutores de processo de cicatrização ^{4,31}.

Perka et al. ²¹ demonstraram efeito positivo do adesivo fibrínico associado a células do periósteo na formação de tecido ósseo em coelhos após 28 dias de observação. Resultados semelhantes foram encontrados por Isogai et al. ²⁸ em camundongos após 12 semanas de observação. Abiraman et al. ²⁷ observaram propriedades osteoindutoras para a combinação de grânulos de hidroxiapatite/vidro bioativo/adesivo fibrínico, Yamada et al. ²⁵ para a associação β -TCP/adesivo fibrínico e You et al. ²⁶ para adição do material ao plasma rico em plaquetas. Hermeto et al. ³² demonstraram melhor comportamento do adesivo fibrínico Tissucol® em comparação ao plasma rico em plaquetas em situações de enxerto cutâneos de espessura completa em cães.

O material é considerado *scaffold* por vários autores, em razão de servir como arcabouço e /ou ancoragem para fixação e crescimento celular³³⁻³⁵. Ten Hallers et al.³⁵ propuseram a estabilização imediata de implantes de titânio por meio de adesivo fibrínico/malha de polipropileno com base nos resultados de seus estudos em tecido conjuntivo subcutâneo de ratos, os quais apontaram ausência do material em 12 semanas de observação.

Furst et al.¹⁹ lembram que as principais características de fibrina são elevadas resistência à tração, força adesiva, biocompatibilidade e reabsorção. Um grande evento adverso seria prematuro lise de fibrina e hemorragia recorrente, o que pode ser evitado por inibidores de fibrinólise, tais como ácido epsilon aminocaproico e ácido tranexâmico. Já em 2003 Cox et al.³⁶ propunham concentrações inferiores a 300mM de solução de ácido tranexâmico para coibir lise do coágulo de fibrina formado a partir da reconstituição do adesivo fibrínico. A quebra da fibrina pela ação da plasmina é a base da fibrinólise^{4,37}. Os antifibrinolíticos inibem a fibrinólise e, conseqüentemente, impedem ou diminuem a formação dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio, que têm ação deletéria sobre a função plaquetária³⁸. Além dessa ação, diminuem a conversão do plasminogênio em plasmina, que tem atividade proteolítica nos receptores plaquetários. Atualmente, são três os agentes antifibrinolíticos mais empregados: um inibidor de proteases séricas de amplo espectro, a aprotinina, e dois análogos do aminoácido lisina, com fórmulas estruturais semelhantes e inibidores da fibrinólise: ácido tranexâmico e ácido epsilon aminocapróico. O ácido tranexâmico é de seis a dez vezes mais potente que o ácido epsilon aminocapróico³⁹⁻⁴¹, além de apresentar maior afinidade pelo plasminogênio, maior atividade antifibrinolítica e maior tempo de ação. A atividade antifibrinolítica se deve à formação de complexos reversíveis com o plasminogênio. O ácido tranexâmico bloqueia quase completamente a interação entre o ativador tecidual do plasminogênio, o plasminogênio e o monômero de fibrina em virtude da alta afinidade pelos locais de ligação da lisina do plasminogênio⁴⁰. Esse processo inibe ou retarda a fibrinólise porque a plasmina, embora formada, não consegue se ligar à fibrina.

A ativação da cascata de coagulação é imediata à implantação de biomateriais em tecidos duros e moles e seu contato com sangue. Atribui-se à trombogenicidade do titânio papel decisivo na sua osseointegração, de modo que a interação das células sanguíneas e plaquetas com a superfície dos implantes dentários irá determinar todo o processo de osseointegração^{3,7}.

Alves-Rezende e Okamoto⁴ observaram controle da fibrinólise provocada pelo estresse quando alvéolos dentários receberam associação Tisscol/ácido epsilon-

aminocapróico. Esses resultados foram corroborados por Okamoto e cols.³¹ em defeitos críticos em tíbias de ratos. Alves-Rezende e cols.³ observaram em ratos favorecimento da geração do coágulo sanguíneo, formação óssea e osseointegração pela ação do ácido tranexâmico, aumentando a capacidade osteogênica dos implantes de titânio CP.

O ácido tranexâmico é livremente solúvel em água. Uma solução a 5% possui pH entre 6,5 e 8. Uma formulação líquida comercial é disponível em alguns países, mas não no Brasil. O Ácido Tranexâmico a 5% é algumas vezes prescrito para lavagem da cavidade bucal após exodontias ou na forma de pasta. Para o preparo da solução um comprimido de 500 mg triturado é misturado a soro fisiológico e filtrados os excipientes insolúveis para resultar em solução límpida. Para o preparo da pasta um comprimido de 500mg deve ser macerado e colocado em gaze ou mesmo diretamente sobre a ferida cirúrgica⁴².

Pacientes portadores de *diabetes mellitus* têm todas as suas fases de cicatrização prejudicadas. 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 milhões⁴³.

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 neutrófilos⁴⁴. Os relatos de estudos que investigam os efeitos do estado diabético na cicatrização mostram prejuízos substanciais no mecanismo de reparo tecidual, provocados pelas alterações qualitativas e quantitativas dos componentes de regeneração tecidual. No entanto, são necessários maiores esclarecimentos relativos às consequências das alterações hiperglicêmicas na fisiologia dos tecidos periimplantares o que justifica novas linhas de investigações que buscam o melhor entendimento do processo cicatricial em indivíduos diabéticos.

Também a estabilidade primária em implantodontia, isto é, o contato inicial do osso com o implante conseguido mecanicamente, responde diretamente pelas taxas

de sobrevivência do implante ^{1,9,13,14,45-47}. Neste processo, o tratamento de superfície e o uso de substâncias osseoindutoras na loja cirúrgica jogam papel fundamental promovendo alterações químicas e mudanças micromorfológicas capazes de estimular a osseointegração.

Proposição

Proposição

O objetivo do presente estudo foi avaliar, por meio de análise histomorfométrica em ratos diabéticos, o reparo ósseo ao redor de implantes instalados sem estabilidade primária e associados a adesivo fibrínico e/ou ácido tranexâmico.

Material e Método

Material e Método

Para o estudo foram confeccionados 80 implantes de titânio. Os materiais que foram utilizados no experimento para preenchimento da cavidade cirúrgica (defeito ósseo) estão elencados na Tabela 1. O ácido tranexâmico foi utilizado em solução a 5%. Para a armazenagem e manipulação desses materiais foram obedecidas as recomendações do fabricante.

Tabela 1. Material para preenchimento do defeito ósseo

MATERIAL	COMPOSIÇÃO	FABRICANTE
Tissucol®	Fibrinogênio, trombina, aprotinina, cloreto de cálcio	Immuno SA
Transamim®	$C_8H_{15}NO_2$	Nikkho SA

O experimento utilizou 80 (n=10) ratos machos, distribuídos em dois grupos, com 40 animais cada (Grupo A/ratos saudáveis e Grupo B/ratos diabéticos) e estes subdivididos em quatro grupos. Os grupos foram nomeados da seguinte forma: I, II, III e IV (Tabela 2).

Tabela 2. Grupos Experimentais A e B

GRUPO	Nº ANIMAIS	TRATAMENTO
GRUPO I	10	Usinado
GRUPO II	10	Usinado/ Adesivo fibrínico (Tissucol)
GRUPO III	10	Usinado/Ácido Tranexâmico
GRUPO IV	10	Usinado/ Adesivo fibrínico (Tissucol)/Ácido Tranexâmico

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 tibia foi realizada em apenas um estágio sob refrigeração com irrigação copiosa com solução fisiológica a 0,9 %. O implante, foi levado ao local da sua instalação após preparo prévio da loja cirúrgica de acordo com o grupo ao qual o animal pertencia (Tabela 2). O ato operatório foi finalizado com o fechamento primário dos tecidos, por meio de suturas simples, com fio nylon 4-0. Os animais foram eutanasiados decorridos 60 dias após o ato operatório. Os segmentos ósseos

contendo os implantes foram preparados e corados com Stevenel's blue/Alizarin red S) 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 sua associação a adesivo fibrínico e/ou ácido tranexâmico. 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 ao redor dos implantes e ausência de tecido fibroso. Quando comparados os Grupos A e B (Não-Diabéticos e Diabéticos, respectivamente) entre si, diferenças histológicas foram observadas nos subgrupos IV (IVA e IVB) nos quais os implantes foram inseridos em lojas ósseas contendo adesivo fibrínico/ácido tranexâmico. Nestes subgrupos observou-se maior quantidade de trabéculas ósseas, indicativos de aceleração do processo de 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 1 e 2, Gráficos 1 e 2). Quando o teste Kruskal-Wallis foi aplicado para avaliação dos resultados obtidos para contato osso/implante apresentou $h=38.4471$. Quando aplicado para os valores obtidos para a área óssea dentro dos limites da rosca encontrou-se $h=38.4291$.

- **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 adesivo fibrínico /ácido tranexâmico. Assim, o Grupo AI mostrou diferenças estatísticas significativas em relação aos Grupos AII e AIV. Logo, o percentual de contato osso/implante foi significativamente menor no Grupo AI (Animais Saudáveis/Implante Usinado) quando comparado aos Grupos AII (Animais Saudáveis/Implante Usinado/Adesivo Fibrínico) e AIV (Animais Saudáveis/Implante Usinado/Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico). Também foram observadas diferenças estatísticas quando comparados os animais diabéticos entre si, com diferenças estatísticas entre os Grupos BI e BIV. Assim, o percentual de contato osso/implante foi significativamente menor no Grupo BI (Animais Diabéticos/Implante Usinado) quando comparado aos Grupos BII (Animais Diabéticos/Implante Usinado/Adesivo Fibrínico) e BIV (Animais Diabéticos/Implante Usinado/Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico). Quando comparados animais saudáveis e animais diabéticos o Grupo BI (Animais Diabéticos/Implante Usinado) mostrou resultados estatisticamente inferiores aos Grupos AII (Animais Saudáveis/ Implante Usinado/ Adesivo Fibrínico) e AIV (Animais Saudáveis/Implante Usinado/Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico). Outrossim, também o Grupo BIII (Animais Diabéticos/Implante Usinado/Ácido Tranexâmico) mostrou resultados estatisticamente inferiores ao Grupo AIV (Animais Saudáveis/ Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico). As médias percentuais para cada grupo podem ser verificadas na Tabela 3.

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

O segundo parâmetro avaliado nesta pesquisa 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 adesivo fibrínico/ácido tranexâmico. Assim, o Grupo AII (Animais Saudáveis/Adesivo Fibrínico) mostrou resultados estatisticamente superiores aos Grupos BI (Animais Diabéticos/Implante Usinado) e BIII (Animais Diabéticos/Implante Usinado/Ácido Tranexâmico). Outrossim, o Grupo AIV (Animais Saudáveis/Implante Usinado/Adesivo Fibrínico/Ácido Tranexâmico) também apresentou resultados estatisticamente superiores aos Grupos BI (Animais Diabéticos/Implante Usinado), BII (Animais Diabéticos/Implante Usinado/Adesivo Fibrínico) e BIII (Animais Diabéticos/Implante Usinado/Ácido Tranexâmico). Quando comparados os subgrupos entre si, diferenças estatisticamente significativas foram encontradas apenas para os animais diabéticos onde o Grupo BI (Animais Diabéticos/Implante Usinado) apresentou resultados

estatisticamente menores que o Grupo BIV (Animais Diabéticos/ Implante usinado/ Adesivo Fibrínico/ Ácido Tranexâmico). As médias percentuais para cada grupo podem ser verificadas na Tabela 4.

Tabela 3. Percentual de contato osso/implante

% da contato	Grupos							
	G AI	G AII	G AIII	G AIV	G BI	G BII	G BIII	G BIV
	38.46 A	59.70 Aa, B,D	48.50 A, a, B	91.84 A, a, C	22.12 B, c, C	42.78 Bb, C, D	39.16 Bb, c,d	55.72 Bb, C,D

Tabela 4. Percentual de área óssea dentro dos limites das roscas do implante

% da área	Grupos							
	G AI	G AII	G AIII	G AIV	G BI	G BII	G BIII	G BIV
	46.14 A, C	55.52 A	41.54 A	96.18 A, D	19.14 B, c, d	34.80 B, d	21.26 B, c, d	47.14 b

Gráfico 1. Kruskal-Wallis para o percentual de contato osso/implante

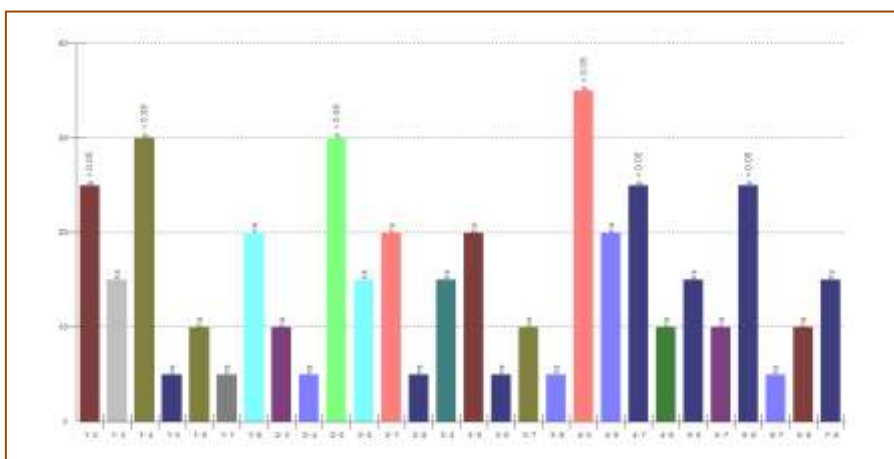
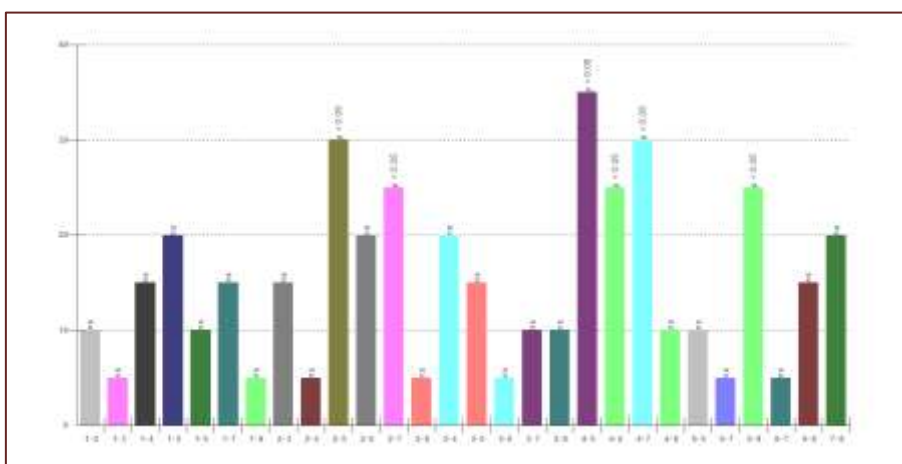


Gráfico 2. Kruskal-Wallis para o percentual de área óssea dentro dos limites das roscas do implante



Discussão

Discussão

Na atualidade, considera-se o *diabetes mellitus* um grave problema de saúde pública por sua magnitude, risco e dificuldades no seu controle. Destaca-se também por sua alta frequência na população, 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. Durante a fase da osseointegração em organismos diabéticos há forte diminuição de células osteoclásticas e osteoblásticas, minimizando a capacidade de formação da matriz óssea e de sua mineralização. Na manutenção da osseointegração, o quadro diabético irá alterar a fisiologia óssea diminuindo a capacidade de renovação do tecido ósseo⁵⁴.

No presente trabalho, os resultados obtidos após o estudo do reparo ósseo ao redor de implantes de titânio CP instalados sem estabilidade primária e associados a adesivo fibrínico/ácido tranexâmico em ratos diabéticos mostraram que o percentual de contato osso-implante e o percentual de área óssea no interior das roscas sofreram influência da inserção do implante em associação a adesivo fibrínico/ácido tranexâmico. Como consequência, rejeita-se, portanto, a hipótese nula no presente estudo.

Uma possível explicação seria o favorecimento inicial da formação óssea pelo uso da associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico, a qual fornece ao organismo um coágulo estável de fibrina, de tal sorte que ao final de 60 dias os grupos com tratamento adesivo fibrínico/ácido tranexâmico, os animais diabéticos do Grupo BIV apresentaram percentual estatisticamente superior tanto para a formação óssea no perímetro do contato osso/implante como na área entre as roscas.

No Grupo A (Animais Saudáveis), a utilização do adesivo de fibrina, associado ou não ao ácido tranexâmico, aumentou o percentual de formação óssea tanto no perímetro do implante quanto entre as roscas. Esses achados são corroborados pelos trabalhos de Kalebo et al.⁵⁶ que avaliaram o efeito da associação de sistema adesivo fibrínico na taxa de reparação ao redor de implantes de titânio Cp. Concluíram que a osseointegração foi fortemente influenciada pelo uso do material em associação ao implante. Também Urban et al.⁵⁷ estudaram o efeito do adesivo fibrínico Beriplast® associado à partículas cerâmicas, hidroxiapatita ou fosfato tricálcico na velocidade da osseointegração de implantes. Observaram facilitação no processo de reparação além da incorporação dos materiais particulados ao organismo.

No entanto, quando analisados os resultados encontrados para os animais diabéticos, diferenças significativas na formação óssea foram encontradas apenas quando o material foi associado ao ácido tranexâmico. Alves-Rezende e Okamoto³ lembram que o uso de agentes antifibrinolíticos, tais como o ácido tranexâmico, potencializam as propriedades biológicas do adesivo tecidual de fibrina, razão pela qual preconizam essa associação de biomateriais.

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 et al.⁵⁸ avaliaram a estabilidade de 18 implantes do sistema Bränemark 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 adesivo fibrínico/ácido tranexâmico resulta em 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 associação adesivo fibrínico/ácido tranexâmico.

Referências

Referências

1. Ivanoff CJ, Sennerby L, Lekholm U: Influence of mono and bicortical anchorage on the integration of titanium implants. A study in the rabbit tibia. *Int. J. Oral Maxillofac Surg* 1996; 25 (3): 229-35.
2. Lorenzoni M, Pertl C, Keil C, Wegscheider WA. Treatment of peri-implant defects with guided bone regeneration: a comparative clinical study with various membranes and bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13 (5): 639-46.
3. Alves-Rezende MCR, Carvalho LMF, Louzada MJQ, Escada ALA, Cpaelato P, Grandini CR, Alves-Claro APR. Análise morfológica de implantes do sistema Ti-Ta. Influência do ácido tranexâmico. *Unopar Científica - Ciências Biológicas e da Saúde - Anais do 48º Encontro do GBMD* 2012; 14:2
4. Alves-Rezende MC, Okamoto T: Effects of fibrin adhesive material (Tissucol) on alveolar healing in rats under stress. *Braz Dent J* 1997; 8(1):13-9.
5. Alving BM; Weinstein MJ; Finlaynson JS; Menitone JE, Fratantoni JC: Fibrin sealant: summary of a conference on characteristics and clinical uses. *Transfusion*, 1995; 35:783-90.
6. Beltrão G, Andrade M. Aspectos biológicos da utilização do gel de plasma rico em plaquetas na reconstrução de maxilares com enxerto. *BCI* 2001; 8:324-28.
7. Brandão ML, Esposti TBD, Bisognin ED, Haran ND, Vidigal GM, Conz MB. Superfície dos implantes osseointegrados X resposta biológica. *Implantnews*. 2010;7(1):95-101
8. Burstein FD, Cohen SR, Hudgins R, Boydston W, Simms C. The use of hydroxyapatite cement in secondary craniofacial reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1999 ;104:1270-5.
9. De Oliveira JAG, Escada ALA; Alves-Rezende MCR; Mathor MB; Alves-Claro, APR. Analysis of the effects of irradiation in osseointegrated dental implants. *Clinical Oral Implants Research* 2012; 23 :511-14.
10. Homsen H. Ethanol-insoluble adenine nucleotides in platelets and their possible role in platelet function. *Ann N Y Acad Sci*. 1972; 27:109-21.
11. Mazzo CR, Reis AC, Shimano AC, Valente ML Costa. In vitro analysis of the influence of surface treatment of dental implants on primary stability. *Braz. Oral Res*.2012; 26:313-7.
12. Cancian DCJ. Utilização de Biogran® e Calcitite® em defeitos ósseos. Estudo histológico em macacos cebus apella. 1998. 93f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, SP.

13. Davies JE: Understanding peri-implant endosseous healing. J. Dent. Educ 2003; 67: 932.
14. Johansson CB, Albrektsson TA: A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. Clin Oral Impl Res 1994; 2: 24.
15. Bye FL, Krause ME, Regezi JA, Caffesse RG. Histologic evaluation of periodontal implants in biologically "closed" model. J Periodontol, Chicago 1987; 58:110-14.
16. Camarini ET, Yamashita HY, Farah GJ, Iwaki-Fo L, Pavan AJ. Utilização de biomateriais associados ou não ao plasma rico em plaquetas em cavidades ósseas cranianas. Estudo microscópico em cães. Pesq Bras Odontoped Clin Integr 2006: 199-206.
17. Carvalho PSP, Garcia-Júnior IR, Consolaro A, et al: Estudo experimental sobre matriz natural de osso esponjoso em cavidades ósseas. Innovations Magazine 2: 13, 1998.
18. Fernandes NI, Machado IG, Minello LF. Enxertos com osso autógeno e xenógeno: avaliação histológica. RGO, Porto Alegre, v. 46, n. 3, p.162-168, jul./set.1998.
19. Furst W, Banerjee A, Redl H. Comparison of structure, strength and cytocompatibility of a fibrin matrix supplemented either with tranexamic acid or aprotinin. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2007 ;82(1):109-14.
20. Le Guéhennec L, Layrolle P, Daculsi G. A review of bioceramics and fibrin sealant. Eur Cell Mater. 2004; 13:1-10.
21. Perka C, Schultz O, Spitzer RS, Lindenhayn K, Burmester GR, Sittinger M. Segmental bone repair by tissue-engineered periosteal cell transplants with bioresorbable fleece and fibrin scaffolds in rabbits. Biomaterials 2000; 21: 1145-53.
22. Turunen T, Peltola J, Helenius H, Yli-Urpo A, Happonen RP. Bioactive glass and calcium carbonate granules as filler material around titanium and bioactive glass implants in the medullar space of the rabbit tibia. Clin Oral Implants Res 1997 ;8:96-102.
23. Wheeler DL, Stokes KE, Park HM, Hollinger JO. Evaluation of particulate Bioglass® in a rabbit radius osteotomy model. J Biomed Mater Res 1997; 35: 249-54.
24. Wheeler DL, Stokes K.E, Hoellrich RG, Chamberland DL, McLoughlin SW. Effect of bioactive glass particle size on osseous regeneration of cancellous defects. J Biomed Mater Res 1998; 41: 527-33.

25. Yamada Y, Boo JS, Ozawa R, Nagasaka T, Okazaki Y, Hata K, Ueda M. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. J Craniomaxillofac Surg. 2003;31:27-33.
26. You TM, Choi BH, Zhu SJ, Jung JH, Lee SH, Huh JY, Lee HJ, Li J. Platelet-enriched fibrin glue and platelet-rich plasma in the repair of bone defects adjacent to titanium dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 2007;22(3):417-22.
27. Abiraman S, Varma HK, Umashankar PR, John A. Fibrin glue as an osteoinductive protein in a mouse model. Biomaterials. 2002 ;23:3023-31.
28. Isogai N, Landis WJ, Mori R, Gotoh Y, Gerstenfeld LC, Upton J, Vacanti JP. Experimental use of fibrin glue to induce site-directed osteogenesis from cultured periosteal cells. Plast Reconstr Surg. 2000;105(3):953-63.
29. Keating JF, McQueen MM. Substitutes for autologous bone graft in orthopaedic trauma. J Bone Jt Surg Br, 2001; 83: 3-8.
30. Matras H - Fibrin sealant in maxillofacial surgery. Development and indications. A review of the past 12 years. Facial Plast Surg. 1985;2(4):297-313.
31. Okamoto T, Alves-Rezende MC, Okamoto AC, Buscariolo IA, Garcia IR Jr: Osseous regeneration in the presence of fibrin adhesive material(Tissucol) and epsilon-aminocaproic acid (EACA). Braz Dent J 6(2):77-83, 1995
32. Hermeto LC, Rossi RD, Pádua SB, Pontes ER, Santana AE.Comparative study between fibrin glue and platelet rich plasma in dogs skin grafts. Acta Cir Bras. 2012 Nov;27(11):789-94.
33. Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. J Oral Maxillofac Surg 2001; 59: 1119-21.
34. Shimojo N, Kondo C. Cytotoxicity analysis of a novel titanium alloy in vitro: Adhesion, spreading, and proliferation of human gingival fibroblasts. Bio-Medical Materials and Engineering 17(4): 255-255. 2007
35. ten Hallers EJ, Jansen JA, Marres HA, Rakhorst G, Verkerke GJ. Histological assessment of titanium and polypropylene fiber mesh implantation with and without fibrin tissue glue. J Biomed Mater Res A. 2007 ;80(2):372-80.
36. Cox S, Cole M, Mankarious S, Tawil N. Effect of tranexamic acid incorporated in fibrin sealant clots on the cell behavior of neuronal and nonneuronal cells. J Neurosci Res. 2003 Jun 15;72(6):734-46.
37. Okamoto T, Okamoto R, Alves-Rezende MC, Gabrielli MF: Interference of the blood clot on granulation tissue formation after tooth extraction. Histomorphological study in rats. Braz Dent J 1994; 5(2):85-92.

38. Luz L, Sankarankutty A, Passos E, Rizoli S, Fraga GP, Nascimento Jr B, Ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia no trauma. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(1). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbcMartinowitz> U; Saltz R: Fibrin sealant. Curr Opin Hematol 1996; 3:396-402.
39. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs. 1999 Jun;57(6):1005-32.
40. Hoylaerts M, Lijnen HR, Colleen D — Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. Biochim Biophys Acta, 1981;18:75-85.
41. Levi M, Cromheecke EM, Jonge et al. — Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. Lancet, 1999;354:1940-1948
42. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à saúde/Departamento de Atenção Especializada/ Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Nota técnica sobre o uso do ácido tranexâmico — Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos>
43. Peppas M, Vlassara H. «Oxidant stress, diabetes mellitus and its complications. Strategies in the treatment of type 2 diabetes mellitus». I. Migdalis ed, Zita, 2003
44. 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; 12:116-22.
45. Lioubavina-Hack N, Lang NP, Karring T: Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. Clin. Oral Impl Res 2006; 17: 24
46. Souza FA. Aplicação do copolímero pla/pgs adicionado ao fosfato de cálcio ao redor de implantes osseointegráveis instalados sem estabilidade primária em tibia de coelhos. Estudo biomecânico, histométrico e imunoistoquímico. 2006. 66f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, SP.
47. Wang C, Karlis GA, Anderson GI, Dunstan CR, Carbone A, Berger G, Ploska U, Zreiqat H. Bone growth is enhanced by novel bioceramic coatings on Ti alloy implants. J Biomed Mater Res A. 2009 ;90:419-28.