



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

LAURIENE REGINA CÂNDIDO

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NA MICROARQUITETURA
DO TECIDO ÓSSEO PERI-IMPLANTAR: ESTUDO EM
RATOS**

Araçatuba
2022

LAURIENE REGINA CÂNDIDO

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NA MICROARQUITETURA
DO TECIDO ÓSSEO PERI-IMPLANTAR: ESTUDO EM
RATOS**

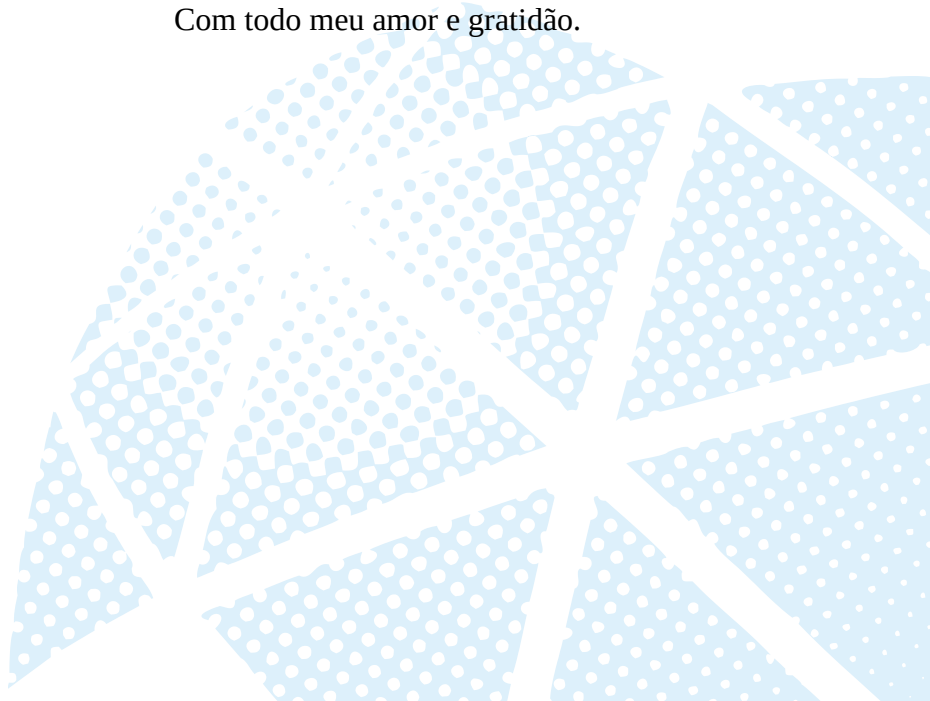
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Prof. Associada Cristiane Furuse

Araçatuba
2022

Dedico este trabalho primeiramente à Deus que guiou meus passos e iluminou meus pensamentos, e aos meus pais, Tânia e Sérgio, por acreditarem em mim e não medirem esforços para minha formação. À minha irmã Lauani, pelo incentivo e apoio durante a realização deste trabalho.

Com todo meu amor e gratidão.



AGRADECIMENTO

Estes agradecimentos dirigem-se àqueles que me acompanharam ao longo desta caminhada. Para os que, de uma forma ou de outra, fisicamente perto ou longe, estiveram sempre presentes. Para os que nunca me deixaram esquecer que o sonho comanda a vida. Mais do que palavras de agradecimento, entendam estas palavras como uma forma de assumir que estarei aqui para vocês, se possível na mesma medida em que sempre estiveram aí para mim. Apesar das pessoas a quem dirijo estas palavras saberem quem são e o que representam, jamais poderia não ter a cortesia de as nomear. Assim, e porque na vida as coisas têm que ter uma ordem, sem que esta represente um ranking, vos dirijo sinceras palavras de gratidão.

Agradeço à Deus, por me proporcionar tantas coisas boas e me guiar nos momentos mais difíceis, por iluminar meu caminho, me dar forças para seguir em frente e sempre me abençoar em todos os momentos de minha vida.

Aos meus pais Tânia e Sérgio, por serem pais exemplares, motivo de orgulho e por abdicar de tantas coisas para que eu conseguisse realizar meus sonhos. Obrigada pelo amor incondicional, pela compreensão e por me ensinarem a nunca desistir dos meus sonhos. Obrigada também à minha irmã Lauani pelo incentivo, pelos conselhos, e por me encorajar a persistir em meus sonhos e anseios. Obrigada por tudo.

Ao meu avô Manuel Vaz de Góes que sempre foi meu porto seguro, meu paizinho e avô, só eu e você sabemos o impacto dessa frase e o laço que nos une. Sei o quanto você daria sua vida por mim, você é meu porto seguro, meu abraço apertado, minha calma em meio ao caos.

A minha falecida vó Rosalina Sebastião Cândido, que dentro das suas possibilidades sempre me acolheu com seu amor e seu carinho, sempre se fez presente mesmo que longe e sempre fez tudo ao seu alcance pra me ver bem. Sempre senti seu amor independente da distância e sempre senti que ele é incondicional.

À minha orientadora Professora Associada Cristiane Furuse, que teve um papel determinante na concretização deste trabalho, permitindo que eu fizesse parte da pesquisa e a realizasse com qualidade e seriedade. Agradeço por aceitar a orientação e por todo o comprometimento e dedicação para com esta pesquisa. Incansável, disponível e detentora de um vasto conhecimento na área da Patologia Bucal. Sem dúvida uma grande referência e exemplo a seguir. Mais do que uma oportunidade, considero um privilégio, por todos os segundos que disponibilizou e todo o conhecimento que compartilhou comigo. Agradeço ainda

pelos ensinamentos passados, pela sabedoria, paciência e compreensão perante minhas limitações. Foi muito gratificante poder contar com sua orientação e sou muito grata a tudo o que fez por mim e por este trabalho, muito obrigada.

À Professora Associada Roberta Okamoto, pela pronta disponibilidade demonstrada em contribuir com este projeto e pela gentileza e contribuição em todas as etapas da pesquisa.

À Professora Doutora Ana Maria Pires Soubhia por contribuir com toda sua sabedoria. Por disponibilizar seu tempo e ensinamentos quando eu necessitei da sua ajuda.

À Professora Associada Mariza Akemi Matsumoto pelo aceite em participar deste momento especial de minha vida acadêmica, a senhora é uma grande referência e inspiração profissional pelo trabalho que desenvolve com maestria. Fico honrada pela disponibilidade em avaliar este trabalho.

Ao Professor Titular José Américo de Oliveira, o professor mais ímpar que eu tive a honra de conhecer, seu caráter impecável e seu respeito pela forma humana são um grande exemplo na minha vida.

Agradeço a Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP que me acolheu durante cinco anos pois sinto-me lisonjeada por fazer parte dela e tê-la como minha origem. A todos os professores dessa faculdade, que contribuíram para a minha formação profissional ao longo destes 5 anos e que me permitiram aprender e aprender. Agradeço a todos os funcionários que dela fazem parte em especial aos que melhoraram meus dias através de um bom dia, um abraço, um desabafo, brincadeiras de corredor e aquele tradicional socorro do seu Pedro do Staep, do Patrick e todos da equipe de manutenção que estavam sempre dispostos a nos atender em meio alguns imprevistos. E não poderia jamais esquecer do assíduo seu João do biotério pelas inúmeras vezes em que pude contar com ele.

Aos mestrandos e doutorandos que tornaram minha trajetória acadêmica mais proveitosa, leve e divertida.

À técnica de laboratório Giseli Mitsuy Kayahara, que disponibilizou todo seu conhecimento e tempo para me ensinar e ajudar nesse projeto. Sem sua ajuda muitas etapas dessa pesquisa não seriam possíveis, com ela aprendi desde organização até tratar com ética os animais da pesquisa. Muito obrigada por nunca desistir de mim mesmo diante de muitas adversidades.

Ao programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) do CNPq, que por três anos me concedeu bolsas para o desenvolvimento do pensamento científico e iniciação à pesquisa, possibilitando minha inserção nos programas acadêmico-científicos da universidade.

À Associação de Ensino Superior de Ribeirão Preto – UNAERP, juntamente com o Professor Paulo Esteves Pinto Faria, que concederam o micro-CT para a realização das análises micro tomográficas.

Ao mestre e doutor, Gestter, que me marcou minha vida e graduação logo nas primeiras aulas assistidas, um professor comprometido e apaixonado pela pesquisa. Foi com você que entendi o sentido da frase: trabalhe com o que você ama e nunca mais precisará trabalhar na vida. Obrigada por não medir esforços para me ajudar tanto na graduação, como na pesquisa e no âmbito pessoal. Serei eternamente grata a tudo que aprendi com você.

Aos amigos de pós-graduação e iniciação científica do laboratório para estudos de tecidos mineralizados do departamento de ciências básicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP: Pedro Henrique Ferreira, Fábio Batista, Gabriel Mulinari, Jaqueline Hassumi, Naara Monteiro, Paula Frigério, Juliana Moura, Jaqueline Silva, Ana Carolina Passos, Tatiany Castro, Flavia Liro por toda disposição e ajuda durante a execução deste projeto, pude aprender muito com cada um de vocês ao longo destes anos.

Aos meus colegas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, pelo apoio prestado e pelos momentos partilhados;

Àqueles que, para além de colegas de trabalho, tenho o prazer de os considerar amigos. Esta palavra diz tudo. Obrigada, amigos;

As minhas duplas de clínica Camila Ferro, Leticia Antunes Barbeiro, Leticia Gabriela, Larissa Yumi, Tatiany Aparecida Castro por estarem ao meu lado partilhando meus anseios e minhas vitórias sempre com muito bom humor. Juntas nos fortalecemos, amadurecemos, evoluímos e nos tornamos melhores.

Àqueles que, para além de colegas e amigos, foi também meus parceiros de trabalho. Brithiney Jonhson, Gabrielly e Rafael Peres considera a minha gratidão tão grande como a soma de todos os segundos que partilhamos. E porque não há concretização profissional sem realização pessoal.

À Isabela Vieira, Marina Quintana e Ana Flavia Rezende, companheiras e amigas de longa data que, mesmo longe, nunca deixaram de estar presentes;

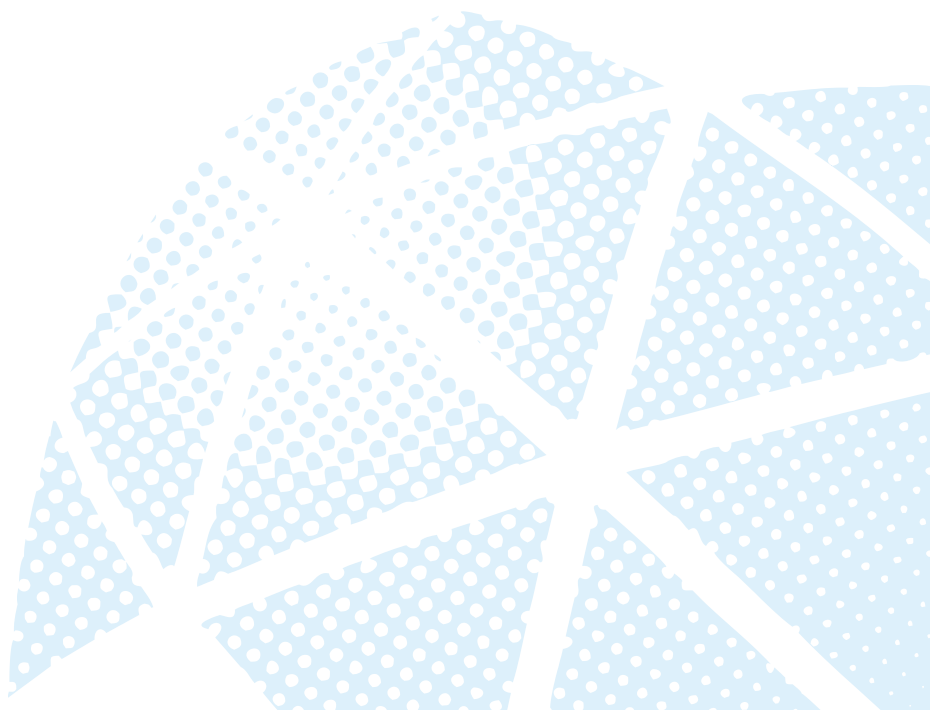
Às minhas companheiras de sempre Gabriela, Mariana e Monara, por partilharem comigo outra grande paixão, o desporto; A todos vocês, um eterno agradecimento.

As minhas amigas que se tornaram minha família aqui em Araçatuba: Alana Rodrigues, Beatriz Cassale, Bruna Cassale, Lorena Louise, Alessandra Froes, Natália Sanches, Vitória Custódio, Thais N. M., Vitória Morelli, Amanda Costa quem dividiu comigo muito mais que

uma casa, dividiu vida, lágrimas, alegrias, dificuldades, sonhos, infinitas histórias e um sentimento de amor que me inunda de felicidade, ter vocês foi um verdadeiro presente, sempre lembrarei da Pensão da Rosana com sorrisos e nostalgia imensuráveis.

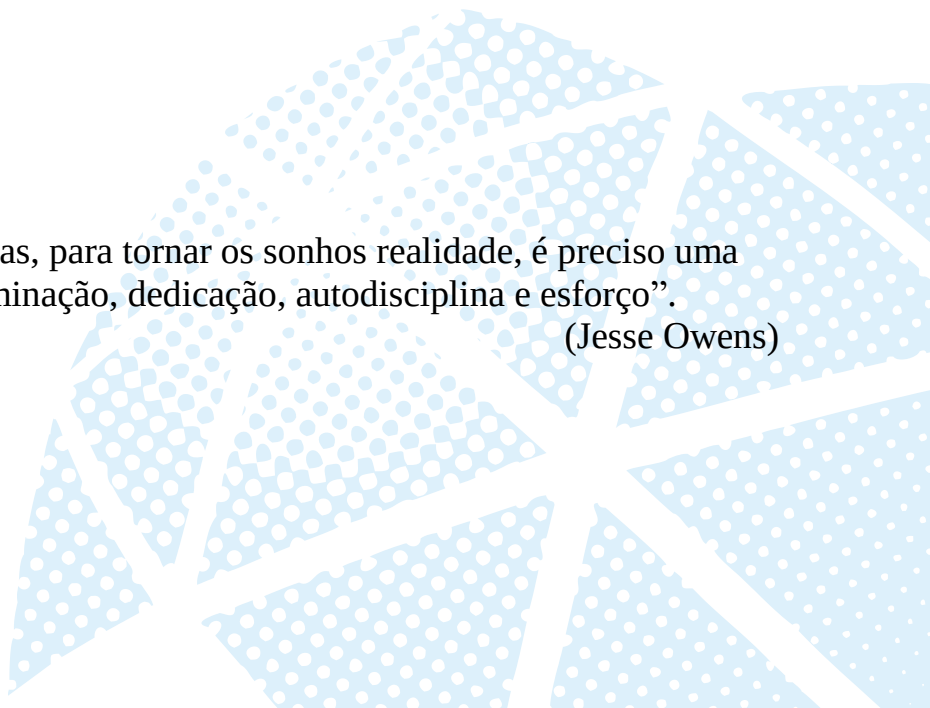
“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós”.

Antoine de Saint-Exupéry



“Nós todos temos sonhos. Mas, para tornar os sonhos realidade, é preciso uma enorme quantidade de determinação, dedicação, autodisciplina e esforço”.

(Jesse Owens)



CÂNDIDO, L. R. **Influência da obesidade na microarquitetura do tecido ósseo peri-implantar: estudo em ratos**. 2022. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

RESUMO

A obesidade é caracterizada por um processo inflamatório crônico sistêmico. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os obesos correspondem 650 milhões de pessoas no mundo, com projeções para 2025 de 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões com obesidade. Esse aumento considerável aconteceu principalmente devido ao avanço da globalização que acarretou mudanças consideráveis no padrão nutricional e nos hábitos de vida. Tendo em vista que a obesidade pode afetar negativamente o metabolismo ósseo e que a reabilitação dentária com implantes osseointegráveis já é uma técnica consolidada, o objetivo desse trabalho foi verificar e comparar as características microarquiteturais do tecido ósseo peri-implantar de ratos obesos e não obesos por meio de microtomografia computadorizada (micro-CT). Para isso, 10 ratos Wistar machos foram divididos em dois grupos, obesos (GO) e não obesos (GNO). Inicialmente, o GO foi submetido a uma dieta hiperlipídica complementada com dieta de cafeteria por 90 dias para o estabelecimento da obesidade, sendo mantida durante todo o experimento, enquanto o GNO recebeu dieta padrão. Em cada animal instalou-se um implante em cada metáfise tibial. A eutanásia ocorreu após 60 dias da instalação dos implantes. Na análise tridimensional por micro-CT foram avaliados parâmetros que caracterizam o trabeculado ósseo, como espessura do trabeculado ósseo, número e separação das trabéculas ósseas, volume de densidade óssea, superfície de intersecção óssea, porosidade óssea e densidade de conectividade. Após a análise estatística dos dados com nível de significância de 95%, foi verificada diferença na Micro-CT nos parâmetros de separação das trabéculas ósseas e densidade de conectividade, indicando um osso com maior separação trabéculas e menor densidade. Dessa forma, a obesidade mostra-se influenciar no tecido ósseo peri-implantar dos ratos obesos apresentando um tecido ósseo de maior fragilidade mecânica.

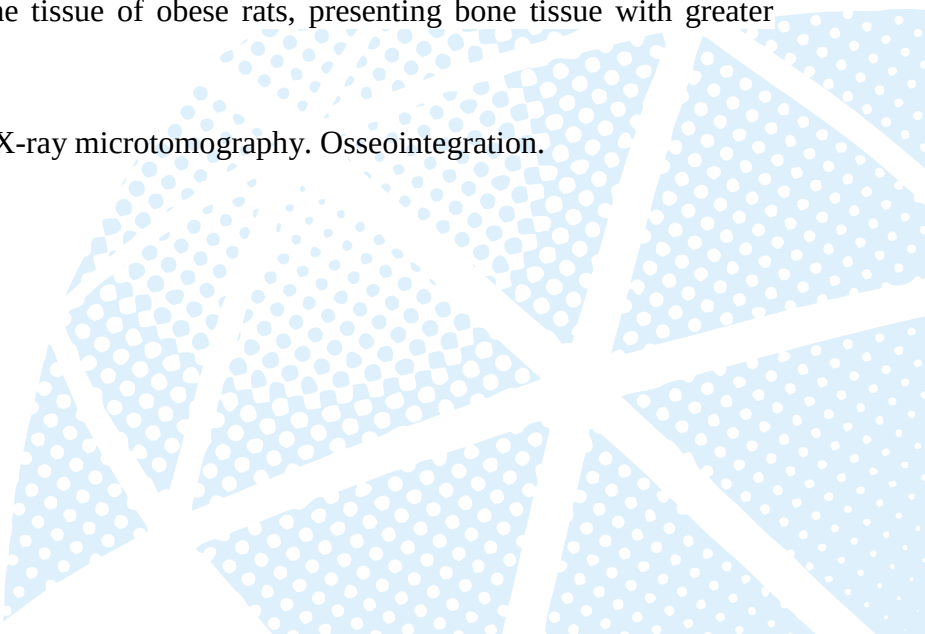
Palavras-chave: Obesidade. Ratos Wistar. Microtomografia por Raio-X. Osseointegração.

CÂNDIDO, L. R. **Influence of obesity on peri-implant bone tissue microarchitecture: study in rats.** 2022. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

ABSTRACT

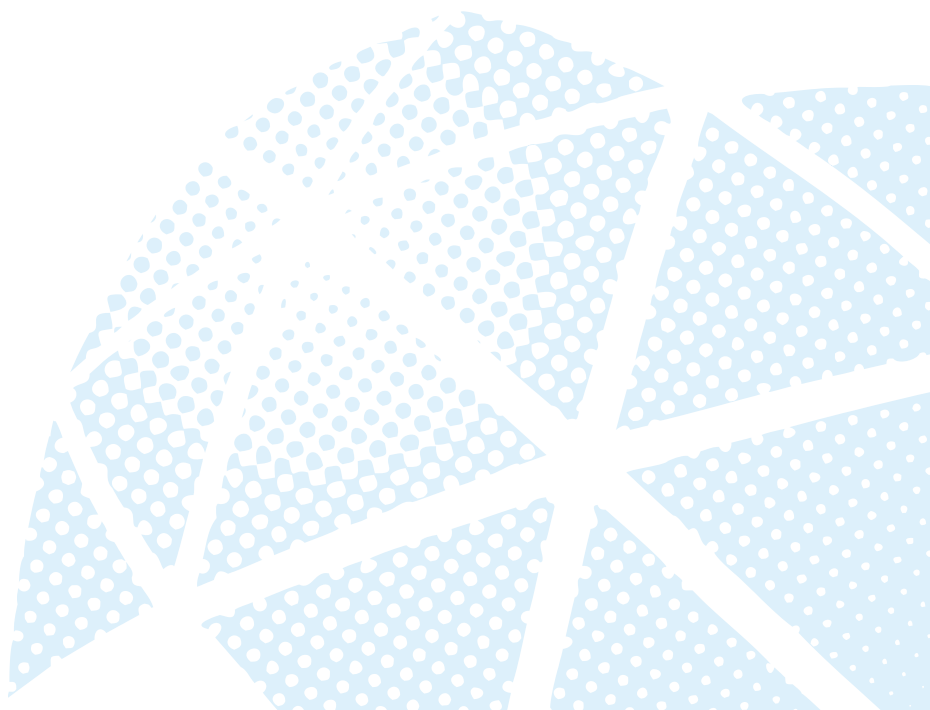
Obesity is characterized by a chronic systemic inflammatory process. According to the World Health Organization, 650 million people are obese worldwide, with projections for 2025 of 2.3 billion overweight adults and more than 700 million obese. This considerable increase happened mainly due to the advance of globalization that brought about considerable changes in the nutritional pattern and in life habits. Considering that obesity can negatively affect bone metabolism and that dental rehabilitation with osseointegrated implants is already a consolidated technique, the objective of this work was to verify and compare the microarchitectural characteristics of the peri-implant bone tissue of obese and non-obese rats by means of micro-computed tomography (micro-CT). For this, 10 male Wistar rats were divided into two groups, obese (GO) and non-obese (GNO). Initially, the GO was submitted to a high fat diet supplemented with a cafeteria diet for 90 days for the establishment of obesity, being maintained throughout the experiment, while the GNO received a standard diet. In each animal, an implant was installed in each tibial metaphysis. Euthanasia took place 60 days after implant placement. In the three-dimensional analysis by micro-CT, parameters that characterize the bone trabeculae were evaluated, such as bone trabecular thickness, number and separation of bone trabeculae, bone density volume, bone intersection surface, bone porosity and connectivity density. Data were submitted to a statistical test with a significance level of 95%. After statistical analysis of the data with a significance level of 95%, a difference was found in the Micro-CT in the parameters of bone trabecular separation and connectivity density, indicating a bone with greater trabecular separation and lower density. Thus, obesity is shown to influence the peri-implant bone tissue of obese rats, presenting bone tissue with greater mechanical fragility.

Keywords: Obesity. Wistar rats. X-ray microtomography. Osseointegration.



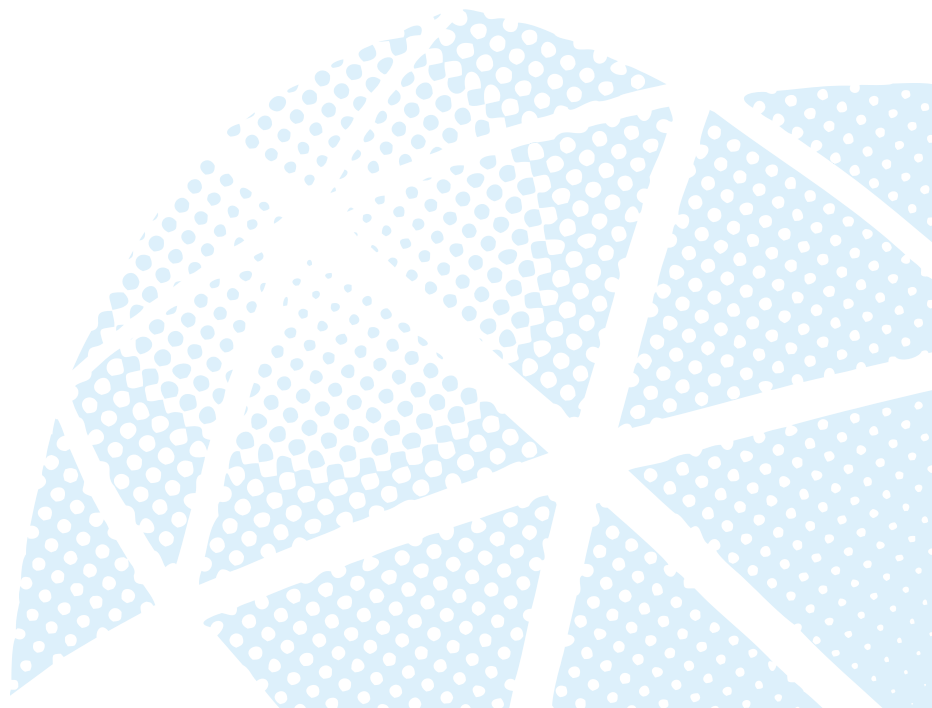
LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema simplificado da inflamação do Tecido Adiposo Branco na obesidade e seus efeitos	15
Figura 2 - Diagrama ilustrativo da separação dos grupos experimentais	19
Figura 3 - Pesagem (A) e medição do comprimento naso - anal (B) para o cálculo do Índice de Lee	20
Figura 4 - Sequência cirúrgica para instalação do implante na tíbia direita dos ratos.	22
Figura 5 - Demarcação do ROI no software CTAnalyzer	24
Figura 6 - Conversão das imagens em escala de cinza.....	24
Figura 7 - Comparação do aspecto clínico entre um rato do GNO e um do grupo GO	27



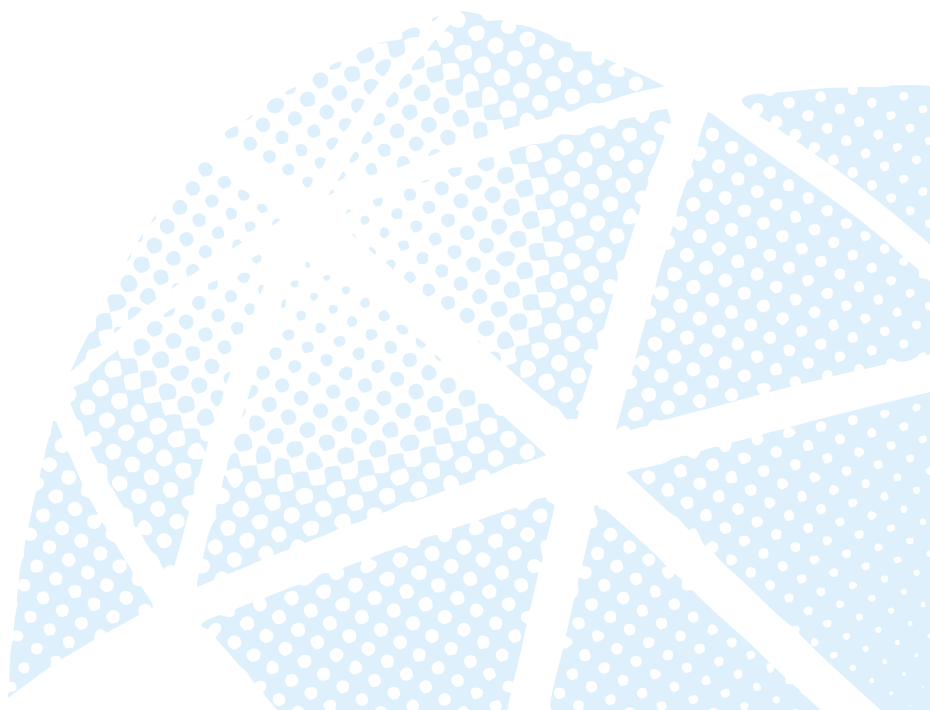
LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Médias dos pesos e dos Índices de Lee dos grupos experimentais no início do período experimental (D1), aos 45 dias do período de engorda (D45), no dia da instalação dos implantes (D91) e no dia da eutanásia (D150)	26
Tabela 2 - Valores médios da glicemia dos animais GNO e GO no início do tempo experimental (D1), no dia da instalação dos implantes (D91) e no dia da eutanásia (D150)...	27



LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Espessura do trabeculado ósseo nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO).....	28
Gráfico 2 - Número de trabéculas ósseas nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO).....	29
Gráfico 3 - Separação do trabeculado ósseo nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO).....	29
Gráfico 4 - Volume de densidade óssea nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)	30
Gráfico 5 - Superfície de intersecção nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)	30
Gráfico 6 - Porosidade nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)	31
Gráfico 7 - Densidade de Conectividade nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO).....	31



SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	18
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	19
3.1 Animais.....	19
3.2 Indução da Obesidade.....	20
3.3 Análise Glicêmica.....	21
3.4 Instalação dos implantes osseointegráveis nas tíbias e eutanásia.....	21
3.5 Análise por Microtomografia Computadorizada (Micro-CT).....	23
3.6. Análise Estatística	25
4 RESULTADOS	26
4.1 Indução da obesidade.....	26
4.2 Análise Glicêmica.....	27
4.3 Análise Microtomográfica (Micro – CT)	28
4.3.1 Espessura do trabeculado ósseo (Tb.th)	28
4.3.2 Número de trabéculas ósseas (Tb.N).....	28
4.3.3 Separação do trabeculado ósseo (Tb.Sp):.....	29
4.3.4 Volume de densidade óssea (Bv/Tv):.....	30
4.3.5 Superfície de Intersecção (IS):	30
4.3.6 Porosidade (Po(tot)).....	31
4.3.7 Densidade de Conectividade (Conn.Dn)	31
5 DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXOS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A obesidade, considerada uma doença crônica, é caracterizada pelo acúmulo excessivo ou anormal de gordura corpórea que acarreta prejuízos à saúde do indivíduo. É um dos principais fatores de risco para doenças como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão, acidente vascular cerebral e várias formas de câncer. Sua etiologia é multifatorial, uma vez que o peso corporal é determinado pela interação entre fatores biológicos, ambientais, sociais e comportamentais, que agem na regulação do armazenamento e gasto energético (KOPELMAN, 2000).

O diagnóstico da obesidade é realizado a partir do parâmetro estipulado pela Organização Mundial de Saúde, o *body mass index* (BMI) ou índice de massa corporal (IMC), obtido a partir da relação entre peso corpóreo (kg) e estatura (m^2) dos indivíduos. Através deste parâmetro, são considerados obesos os indivíduos cujo IMC encontra-se num valor igual ou superior a 30 kg/m^2 . Os indivíduos que possuem IMC entre 25 e $29,9 \text{ kg/m}^2$ são diagnosticados com sobrepeso e já podem ter alguns prejuízos com o excesso de gordura (BVSMS, 2021).

De acordo com Alves *et al.* (2013), a obesidade era uma realidade predominante dos países ricos e desenvolvidos, contudo, a globalização transformou padrões nutricionais e hábitos de vidas de países de baixa e de média renda, acarretando uma significativa elevação na prevalência desta doença. Com isso, hoje, a obesidade tornou-se um problema de saúde pública global, alcançando 650 milhões de pessoas no mundo (OMS, 2021), com projeções para 2025 de 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões obesos no mundo. No Brasil, cerca de 1,5 bilhões de reais por ano são gastos no tratamento da obesidade, abrangendo internações hospitalares, consultas médicas e medicamentos. Desse valor, 600 milhões são provenientes do governo via Sistema Único de Saúde, representando 12% do orçamento gasto com todas as outras doenças (ANJOS, 2006).

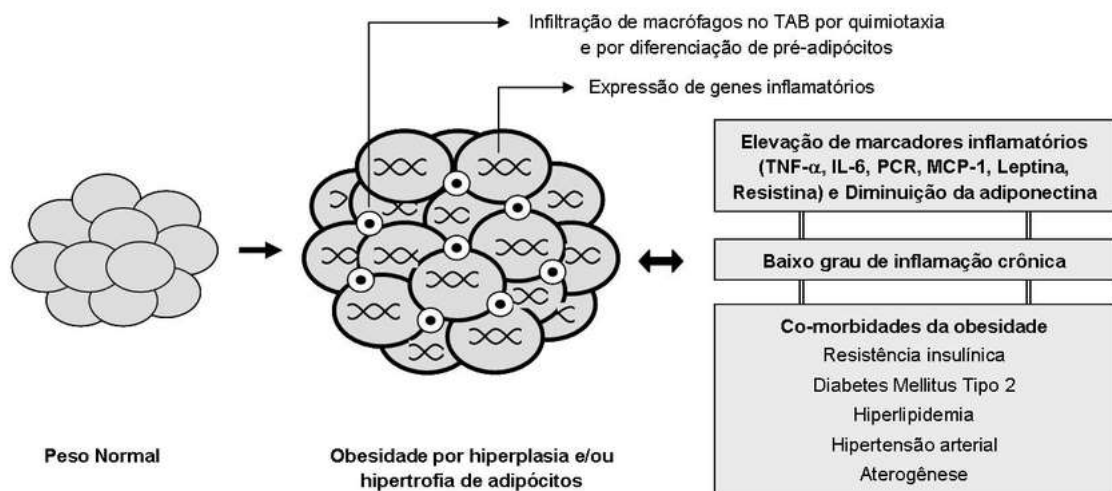
A obesidade está associada a uma reação inflamatória crônica sistêmica de baixa intensidade e este quadro inflamatório está intimamente relacionado com a hipertrofia do tecido adiposo. Evidências têm demonstrado que o Tecido Adiposo Branco (TAB), antes reconhecido como um órgão passivo de acúmulo de energia, é, na realidade, um importante órgão de função endócrina metabolicamente ativo, capaz de secretar e de expressar diversas substâncias bioativas com ações local e sistêmica (KERSHAW; FLIER, 2004; TILG; MOSCHEN, 2006). Entre elas, o TAB é responsável pela produção de uma gama de citocinas, em sua maioria pró-inflamatórias, como a IL (interleucina) - 1β , a IL-6, o fator de necrose tumoral (TNF)- α e a

proteína quimiotática para monócitos (MCP)-1, e de adipocinas, como a resistina e a leptina (CANCELLO; CLEMENT, 2006; HOTAMISLIGIL, 2006). Concomitante a isto, a obesidade também está associada à diminuição na produção de adiponectina, uma adipocina usualmente considerada um importante fator de propriedades anti-inflamatórias (STEFAN; STUMVOLL, 2002). Adicionalmente, com o aumento do tecido adiposo na obesidade, ocorre infiltração de macrófagos neste tecido, aumentando ainda mais a carga inflamatória (HOTAMISLIGIL, 2006).

Apesar de nem todos os mecanismos estarem esclarecidos, há evidências que esse estado inflamatório (local ou sistêmico) esteja relacionado (seja causa ou consequência) a desordens como resistência insulínica, diabetes *mellitus*, hiperlipidemia, hipertensão arterial, aterogênese e, conseqüentemente, a síndrome metabólica (TRAYHUM; WOOD, 2004).

Na Figura 1, podemos observar a obesidade como uma enfermidade caracterizada por um baixo grau de inflamação crônica no TAB, detectada por duas evidências científicas: a) elevação de marcadores e citocinas inflamatórias nesses indivíduos e b) presença de macrófagos infiltrados no TAB de indivíduos obesos.

Figura 1 - Esquema simplificado da inflamação do Tecido Adiposo Branco na obesidade e seus efeitos



Fonte: LEITE; ROCHA; BRANDÃO-NETO, 2009

A literatura tem mostrado que a obesidade exerce papel importante na cicatrização cutânea. Segundo Nascimento e Costa (2011), este processo inflamatório crônico sistêmico de baixa intensidade interfere retardando o reparo tecidual e aumentando a susceptibilidade a infecções, o que gera atraso de forma significativa o processo cicatricial.

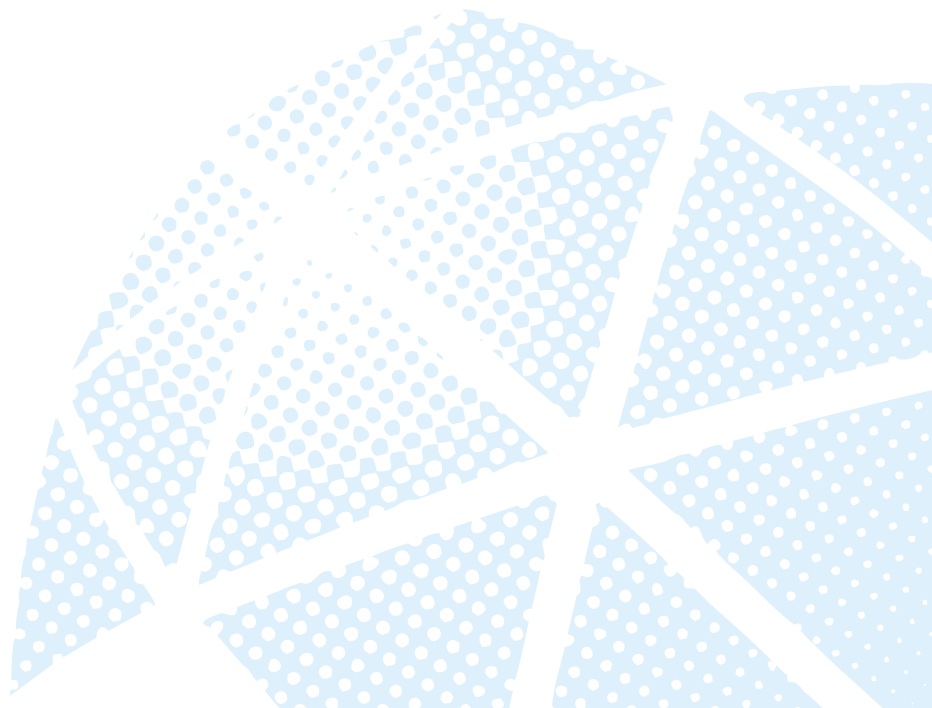
A obesidade também parece influenciar o metabolismo do tecido ósseo. Acreditava-se, no passado, que a obesidade tinha efeitos somente benéficos sobre o metabolismo ósseo, por meio do aumento da proliferação e diferenciação de osteoblastos e da deposição de osteócitos, estimulado pelo excesso de carga mecânica provocada pelo peso corporal elevado, resultando em neoformação óssea (VILLAREAL *et al.*, 2005; CAO, 2011). Todavia, estudos têm demonstrado que o excesso de tecido adiposo está associado com baixa densidade mineral de ossos do corpo (CAO, 2011) e pode induzir perda óssea alveolar em ratos (CAVAGNI *et al.*, 2013, 2016) e em humanos (NASCIMENTO *et al.*, 2015). Furuse *et al.* (2018), em estudo em ratos, verificaram que a obesidade também leva a atraso no reparo ósseo alveolar após exodontia e aumento no número de osteoblastos. Com base na literatura, a obesidade parece afetar o metabolismo ósseo por meio de distintos mecanismos, como diminuição da osteoblastogênese e aumento da reabsorção óssea por meio da regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias e regulação de progenitores osteoplásticos (KHOSLA, 2001; HALADE *et al.*, 2010).

Um estudo realizado em 2018 por Coelho *et al.* mostrou o impacto da obesidade/síndrome metabólica (O/SM) e diabetes mellitus tipo-2 (DM) na osseointegração de implantes instalados bilateralmente em mandíbulas de mini-pigs. O experimento teve por objetivo verificar se ambas as condições sistêmicas induzidas prejudicavam a cicatrização tecidual nas áreas implantadas. Os resultados desse estudo piloto mostraram que houve impacto da obesidade/síndrome metabólica e diabetes *mellitus* tipo-2 sobre os implantes, uma vez que a formação óssea peri-implantar foi pior nos grupos O/SM e DM em relação ao grupo controle. Resultados como este comprovam a relevância desta modalidade de estudo, visando que tratamentos com implantes osseointegrados são um campo em emergência na sociedade atual. A escassez de dados na literatura que revelem a interação existente entre a obesidade e processos como a osseointegração é a prova de que esta é uma área de grande abrangência, mas pouco explorada até a atualidade.

A reabilitação dentária com implantes osseointegráveis é uma técnica já consolidada, com alto índice de sucesso e apresenta, dentre suas principais vantagens, a melhor estabilidade funcional e estética. Com os avanços tecnológicos, redução dos custos e aprimoramento de técnicas cirúrgicas, somados ao aumento da expectativa de vida, a procura por este tipo de tratamento tem crescido cada vez mais.

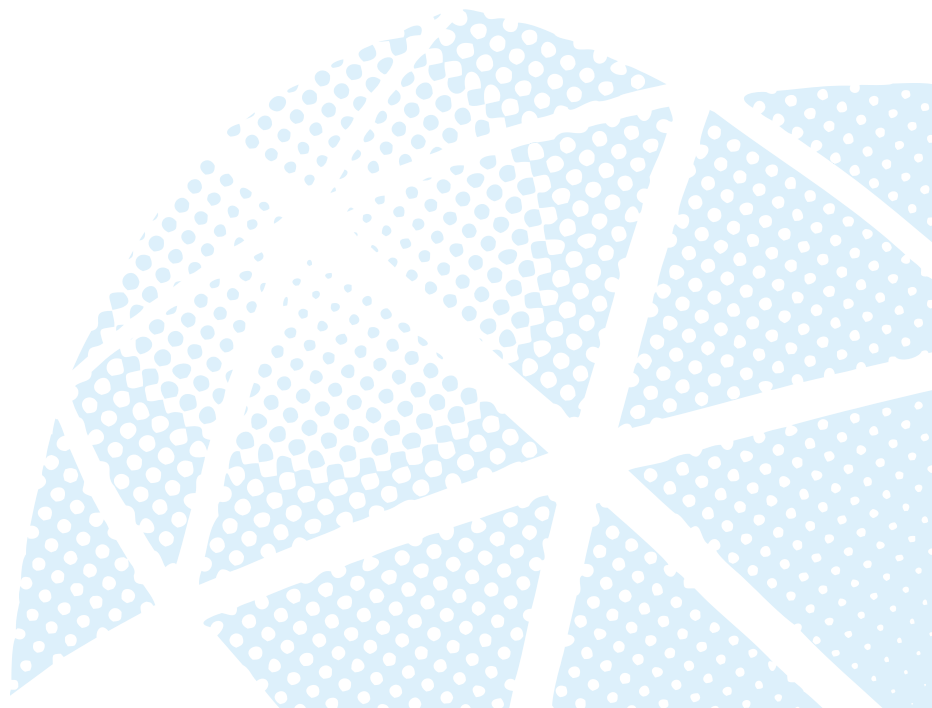
Uma vez que a obesidade tem alcançado índices crescentes nas últimas décadas, faz-se necessário um melhor entendimento de como esta condição afeta o metabolismo ósseo e de suas consequências ao osso, mais especificamente ao osso alveolar, cujo metabolismo difere dos demais ossos além de não se beneficiar com o aumento da carga mecânica promovido pelo excesso de peso, como ocorre nos ossos de sustentação do corpo. Vale ressaltar que as possíveis alterações ósseas podem aumentar o risco de falha na osseointegração dos implantes dentários e consequente insucesso do tratamento trazendo impacto negativo para a reabilitação oral do paciente após extrações dentárias e cirurgias odontológicas e necessidade de mudanças no planejamento reabilitador.

Desta forma, visando contribuir com este entendimento, propusemo-nos por meio deste estudo inédito analisar o tecido ósseo peri-implantar de ratos obesos no que se refere à qualidade deste tecido após a instalação de implantes.



2 OBJETIVOS

O presente estudo objetivou analisar as características microarquiteturais do tecido ósseo peri-implantar de ratos obesos por meio da microtomografia computadorizada (micro-CT) considerando os seguintes parâmetros: espessura do trabeculado ósseo (Tb.Th), número de trabéculas (Tb.N), separação entre as trabéculas (Tb.Sp), volume de densidade óssea (BV/TV), interface de contato osso-implante (IS - superfície de intersecção), porosidade total (Po-tot) e densidade de conectividade (Conn.Dn).



3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado em conformidade com os princípios éticos da experimentação animal, apresentando parecer favorável da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Unesp, Araçatuba, São Paulo, nº 00316-2018 (Anexo A).

3.1 Animais

Para o presente estudo, foram utilizados 20 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), inicialmente com 30 dias de vida, pesando aproximadamente 250g, proveniente do biotério da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Unesp, os quais foram divididos, aleatoriamente, em 2 grupos, controle e experimental: grupo controle, não obeso (GNO, n=10) e grupo experimental, obeso (GO, n=10) (Figura 2). O grupo obeso recebeu dieta hipercalórica e o grupo não obeso recebeu dieta balanceada. Os animais foram pesados e o Teste T não pareado mostrou não haver diferença significativa na média do peso dos animais de ambos os grupos ($p>0,05$).

Os animais foram mantidos em ambiente de 12/12 horas de claro e escuro (período claro iniciado às 7h) e temperatura de 23°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), com alimentação e água *ad libitum*, alojados em gaiolas plásticas durante todo o período experimental, incluindo as duas semanas iniciais de ambientação.

Figura 2 - Diagrama ilustrativo da separação dos grupos experimentais



Fonte: Autor (2022)

A seguir, detalharemos os procedimentos realizados.

3.2 Indução da Obesidade

Para a indução da obesidade nos ratos do GO, levou-se em consideração o estudo FURUSE, C, *et al.*, 2018, administrando uma dieta hipercalórica, por um período de 90 dias, composta por ração hiperlipídica M 42% kcal paletizada (Rhoster, Araçoiaba da Serra, SP, Brasil) complementada com dieta de cafeteria (salsicha e bolacha recheada), enquanto os ratos do GNO receberam ração balanceada (Nuvlab, Curitiba, PR, Brasil). A obesidade foi determinada pelo índice nutritivo, ou índice de Lee, descrito em 1928, que consiste na razão da raiz cúbica da massa corporal (g) pelo comprimento naso-anal (cm) multiplicado por 100, sendo valores abaixo de 300 considerados normais (BERNARDIS, S. S.; PATTERSON, B. D., 1968). Para o acompanhamento do estabelecimento da obesidade, os animais foram aferidos quinzenalmente (Figura 3).

Figura 3 - Pesagem (A) e medição do comprimento naso - anal (B) para o cálculo do Índice de Lee



Fonte: Autor (2019)

Após este período, foi mantida a dieta hipercalórica no GO e a dieta balanceada no GNO até a eutanásia dos animais.

3.3 Análise Glicêmica

Foi realizada a mensuração da glicemia de todos os ratos, em jejum de 8 horas, nos dias 1 (antes do período de indução da obesidade), 91 (ao término do período de indução da obesidade, antes da instalação dos implantes) e 150 (antes da realização da eutanásia). Para tanto, houve a imobilização mecânica dos animais, seguida de uma limpeza e desinfecção da extremidade caudal do animal com PVPI (Povidine tópico- Johnson & Johnson Ind. Com. Ltda. São Paulo, SP, Brasil) e, posteriormente, utilizando agulha 29Gx1/2" (Nipro Corporation, Honjo-Nishi, Kita-ku, Osaka, Japan) foi realizada uma punção na extremidade caudal, seguida de pequena compressão para a obtenção de uma amostra de sangue. Na sequência, utilizando aparelho eletrônico para aferição da glicemia e fitas glicotestes (Accu-Check Performa - Roche-Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA) os valores foram obtidos e anotados em uma planilha para descrição dos resultados. São considerados diabéticos os ratos com nível glicêmico maior ou igual a 300 mg/dl (SCHOENFELDER; CIRIMBELLI; CITADINI-ZANETTE, 2006).

3.4 Instalação dos implantes osseointegráveis nas tíbias e eutanásia

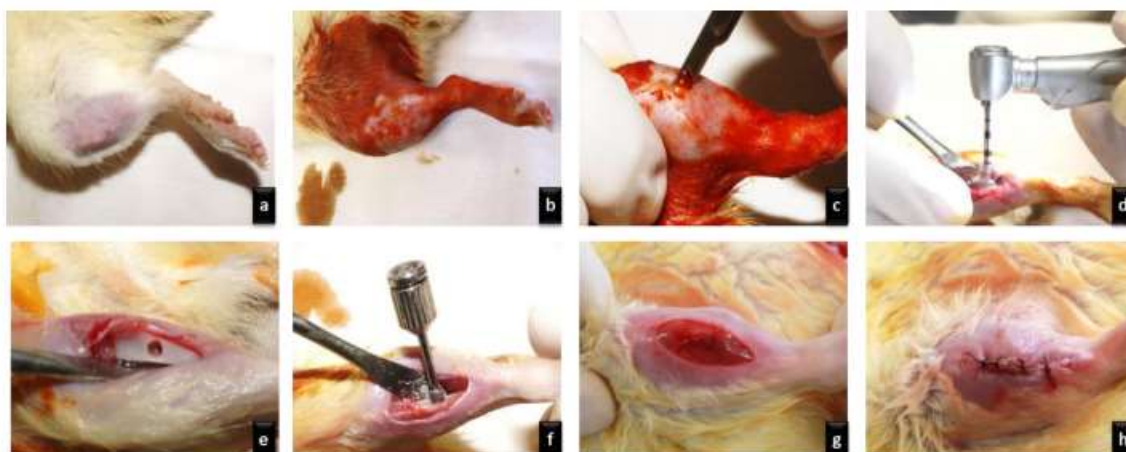
Após o período de indução da obesidade nos ratos do GO, foi realizada a instalação dos implantes osseointegráveis na tíbia de todos animais. Para isso, os ratos foram submetidos a jejum pré-operatório de 8 horas e anestesiados com uma combinação de 50 mg/kg de Cetamina e 5 mg/kg de Cloridrato de Xilazina administrada por via intramuscular. Também foi aplicado cloridrato de Mepivacaína (0,3 mL/kg 2% Scandicaine, Adrenalina 1:100.000; Septodont, Saint-Maur-des-Fosse's, França) para anestesia local e para proporcionar hemostasia do campo operatório.

Após a anestesia, realizou-se a tricotomia na porção medial da tíbia direita e a desinfecção tópica com Iodo Polivinilpirrolidona e degermante (10% de PVP, riodeine degermante; Rioquímica, São José do Rio Preto, SP, Brasil). Foi realizada uma incisão de aproximadamente 1,5 cm de comprimento na região de metáfise tibial direita e a seguir, o tecido mole foi divulsionado em espessura total e afastado com o auxílio de deslocadores de periósteo, expondo o osso para receber os implantes.

Foi instalado um implante de titânio comercialmente puro grau IV com superfície tratada por duplo ataque ácido (ácido nítrico, fluorídrico e sulfúrico) da marca Medens (Itu, SP,

Brasil) com altura de 4 mm e diâmetro de 2 mm, esterilizados por raios gama na tíbia direita de cada animal. Para isso, a fresagem foi realizada com fresa helicoidal 2 mm de diâmetro, perfurando as corticais, montada em motor elétrico (BLM 600®; Driller, São Paulo, SP, Brasil) a uma velocidade de 100 RPM, sob irrigação abundante com solução isotônica de cloreto de sódio a 0,9%, e contra ângulo com redução 20:1 e profundidade de 3 mm. Em seguida foi utilizada a fresa lança em 2 mm, aproximadamente metade de seu comprimento para a criação da loja cirúrgica e com auxílio de uma chave digital quadrada hexagonal instalado o implante com estabilidade e travamento inicial. A ferida foi suturada por planos, sendo utilizado fio absorvível (Poliglactina 910 - Vycril 4.0, Ethicon, Johnson Prod, São José dos Campos, SP, Brasil) na camada profunda e, na camada externa, sutura monofilamento (Nylon 4.0, Ethicon, Johnson, São José dos Campos, SP, Brasil) (Figura 4). No período pós-operatório imediato, os animais receberam dose única de pentabiótico (0,1 mg/kg) e tramadol (25 mg/kg), por via intramuscular.

Figura 4 - Sequência cirúrgica para instalação do implante na tíbia direita dos ratos.



Legenda - Sequência cirúrgica para instalação do implante na tíbia: (a) tricotomia da região anterolateral da tíbia, (b) antissepsia com PVPI degermante, (c) incisão de aproximadamente 1,5 cm de comprimento na região de metáfise tibial direita, (d) o musculo gastrocnêmico e o periósteo foi descolado em espessura total e afastado com o auxílio de descoladores de periósteo, expondo o osso para receber os implantes com o auxílio de uma fresa lança acoplada a um contra ângulo de implante conectado a um motor elétrico, foi realizada loja cirúrgica sob irrigação abundante com soro fisiológico, (e) loja cirúrgica criada foi realizada com fresa start de 2 mm de diâmetro, (f) instalação do implante com auxílio de uma chave digital quadrada, (g) Sutura por planos com fio de Vycril 4-0, (h) sutura com pontos simples interrompidos em pele com fio de nylon 4-0.

Fonte: POLO, 2016.

Após 60 dias da instalação dos implantes, os animais foram eutanasiados com dose letal de anestésico (Tiopental 150 mg/kg de peso corporal, Cristália Ltda., Itapira, SP, Brasil).

3.5 Análise por Microtomografia Computadorizada (Micro-CT)

As tíbias dos animais pertencentes aos grupos GNO e GO nas quais foram instalados os implantes foram removidas, dissecadas com auxílio de material cirúrgico e submetidas à fixação histológica utilizando solução de formalina tamponada à 10% por 48 horas. Decorrido este tempo, os espécimes foram lavados em água corrente por 24 horas e, reduzidos e armazenados em álcool 70°GL. Em seguida, foram submetidos à análise por varredura de feixe de raios-X em um sistema de microtomografia digital computadorizada (Micro-CT) utilizando microtomógrafo SkyScan (SkyScan 1176, Bruker Micro-CT, Aatselaar, Bélgica) foi realizada em cortes de 9µm de espessura (80Kv e 313µA), com filtro de cobre e alumínio e passo de rotação de 0,3 mm, resolução de 2672 x 4000 (linhas x colunas) e com tempo de aquisição de 1h e 28min, sendo escaneadas em 360°. As imagens obtidas pela projeção dos raios-X nas amostras foram armazenadas e reconstituídas determinando a área de interesse pelo *software* NRecon (SkyScan, 2011; Versão 1.6.6.0), com *smoothing* de 2, correção dos anéis de artefato de 20 e correção de BeamHardening de 45%.

No *software* Data Viewer (SkyScan, Versão 1.4.4 64- bit), as imagens foram reconstruídas e adequadas ao posicionamento padrão podendo ser observadas em três planos (transversal, longitudinal e sagital). Em seguida, utilizando o *software* CTAnalyser – CTAn (2003-11SkyScan, 2012 BrukerMicroCT Versão 1.12.4.0) foi definida uma área ao redor do implante (ROI) delimitada por 0,5 mm em torno de todo o implante. Esta área ficou definida como Área Total (0,5 mm de margem ao redor dos implantes - ROI 4,5 mm x 3,2 mm) (**Figura 5**). Esse *software* analisa e mede a imagem de acordo com a escalas de cinza (*thershold*). O *threshold* utilizado na análise foi de 25-90 tons de cinza, que possibilitou a obtenção do volume de osso formado ao redor dos implantes (**Figura 6**).

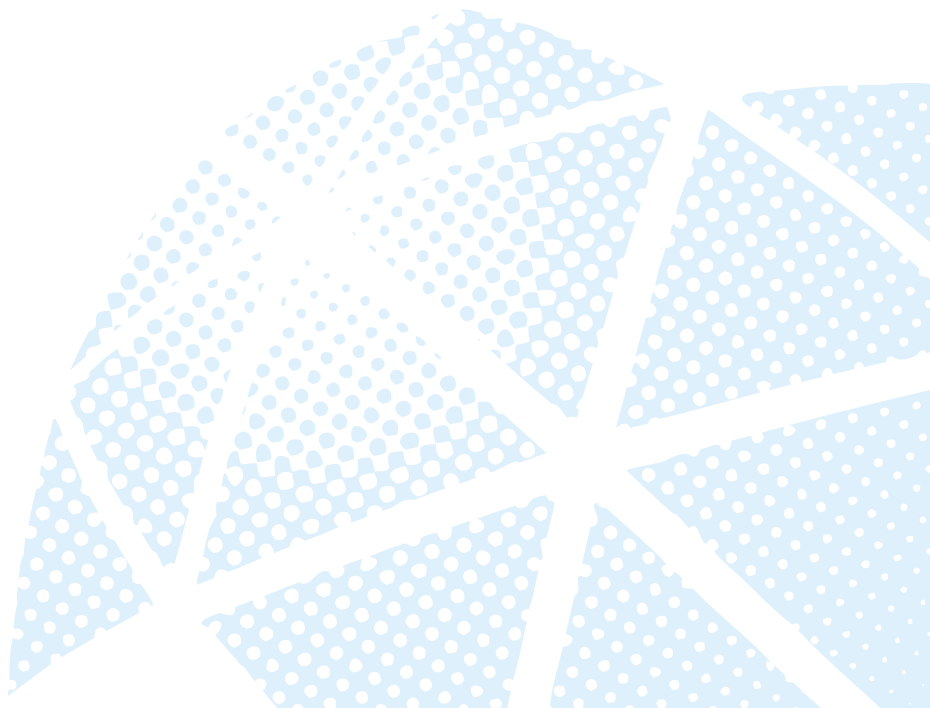
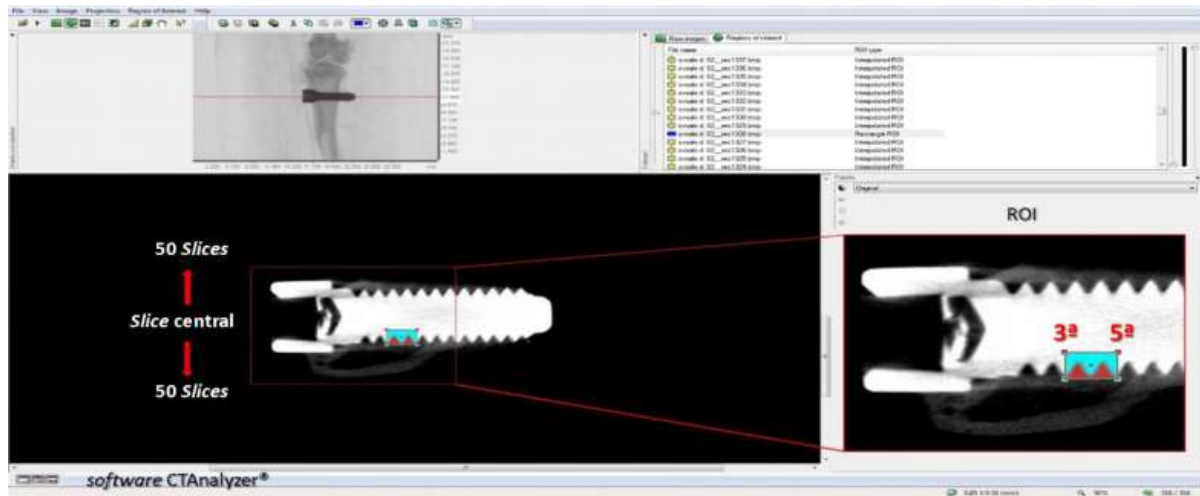


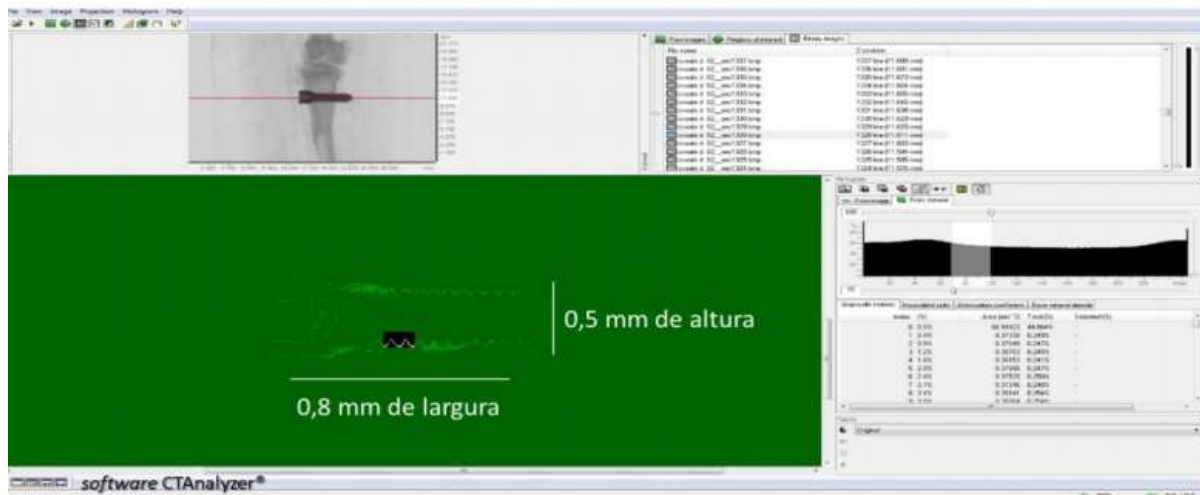
Figura 5 - Demarcação do ROI no software CTAnalyzer



Legenda - Demarcação da ROI no *software* CTAnalyzer. O quadro vermelho mostra uma aproximação para melhor visualização da área retangular correspondendo aos vales entre a 3ª e a 5ª rosca do implante (Glösel, et. al., 2010).

Fonte: POLO, 2016

Figura 6 - Conversão das imagens em escala de cinza



Legenda – Conversão das imagens em escala de cinza. A imagem mostra a ROI após a conversão em escalas de cinza com os intervalos de valores correspondentes ao osso esponjoso. As áreas em branco correspondem à estrutura óssea.

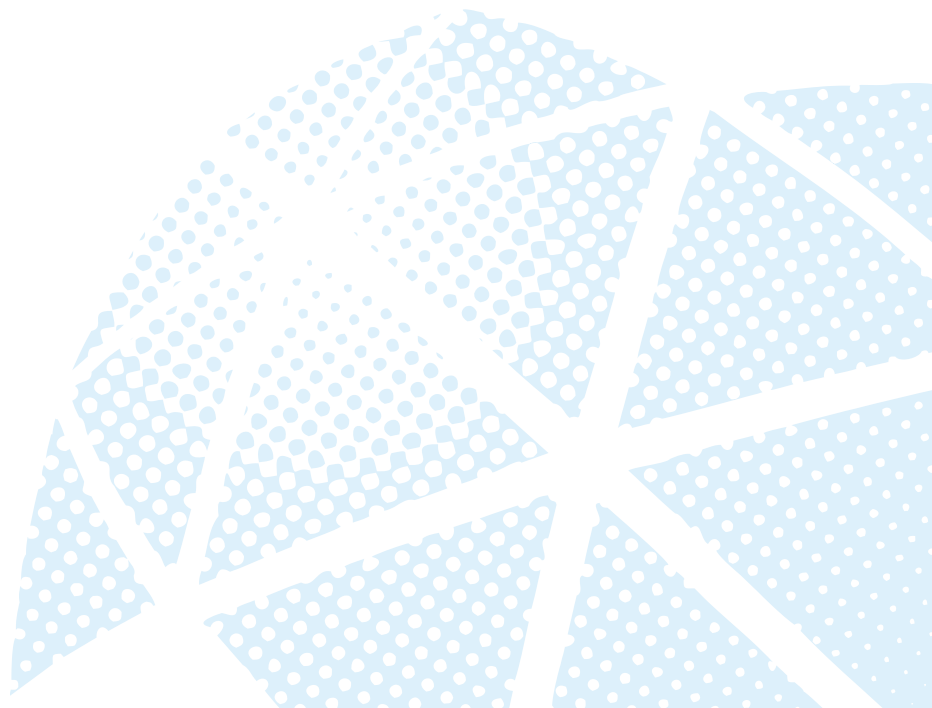
Fonte: POLO, 2016

Foram avaliados parâmetros que caracterizam o trabeculado ósseo, como espessura do trabeculado ósseo (Tb.th), número de trabéculas ósseas (Tb.N), separação entre as trabéculas ósseas (Tb.S), volume de densidade óssea (Bv/Tv), interface de contato osso implante (superfície de intersecção - IS), porosidade total (Po-tot) e densidade de conectividade

(Conn.Dn) para então se fazer a reconstrução em 3D pelo software CTvox (SkyScan, Versão 2.7).

3.6. Análise Estatística

Os dados obtidos foram tabulados e submetidos ao teste t não pareado para cada parâmetro analisado utilizando o programa GraphPad Prism 9.01, com nível de significância de $p=0,05$.



4 RESULTADOS

4.1 Indução da obesidade

A primeira etapa deste estudo consistiu na indução da obesidade nos animais do GO por 90 dias com administração de dieta hipercalórica. Para o acompanhamento do desenvolvimento da obesidade, foi utilizado o Índice de Lee (BERNARDIS; PATTERSON, 1968) quinzenalmente.

Já aos 45 dias, o GO apresentou Índice de Lee maior que 300, indicando obesidade, enquanto o GNO apresentou valores menores que 300, o que foi mantido até o final do período experimental (Tabela 1).

Tabela 1 - Médias dos pesos e dos Índices de Lee dos grupos experimentais no início do período experimental (D1), aos 45 dias do período de engorda (D45), no dia da instalação dos implantes (D91) e no dia da eutanásia (D150)

Períodos	Grupos	Médias dos Pesos (g)	Médias dos Índices de Lee (g/cm)
Dia 1	GNO	293,2	289,8
	GO	306,4	293,2
Dia 45	GNO	505,2	294,6
	GO	584	303,25
Dia 91	GNO	574,6	288,2
	GO	717	307,5
Dia 150	GNO	620	293,4
	GO	817,5	314

GNO = grupo não obeso; GO = grupo obeso.

Fonte: Autor (2022)

A Figura 7 mostra uma comparação do aspecto físico entre um rato do GNO e um do GO, no momento das medições do dia 150.

Figura 7 - Comparação do aspecto clínico entre um rato do GNO e um do grupo GO



Legenda: As imagens A e B foram realizadas durante a medição dos animais no dia 150 e mostram diferença visual no tamanho do rato da esquerda (GNO) em comparação com o da direita (GO).

Fonte: Autor (2022)

4.2 Análise Glicêmica

No presente estudo, nenhum dos ratos, tanto do GNO quanto do GO, em nenhum dos períodos mensurados, apresentou-se diabético, ou seja, com glicemia acima de 300mg/dl. Ainda, a análise estatística (Teste t) não mostrou diferença significativa ($p > 0,05$) entre os níveis de glicose no sangue dos animais GNO e GO nos diferentes períodos (bela 2).

bela 2 - Valores médios da glicemia dos animais GNO e GO no início do tempo experimental (D1), no dia da instalação dos implantes (D91) e no dia da eutanásia (D150)

Períodos	Grupos	Glicemia em jejum (mg/dl)	Valores de p
Dia 1	GNO	98,2	0,5961
	GO	103,4	
Dia 91	GNO	145,6	0,7789
	GO	176,75	
Dia 150	GNO	186,2	0,1193
	GO	224,5	

GNO = grupo não obeso; GO = grupo obeso.

Fonte: Autor (2022)

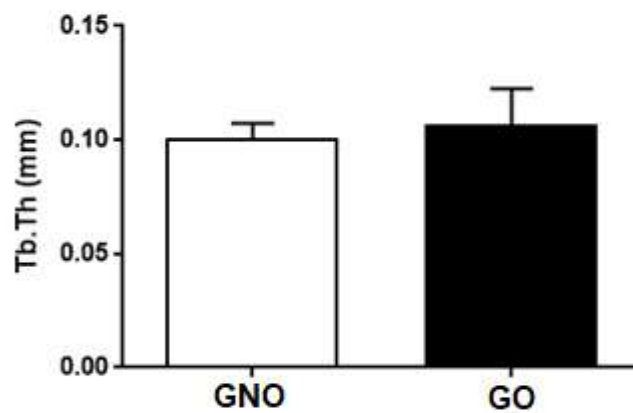
4.3 Análise Microtomográfica (Micro – CT)

4.3.1 Espessura do trabeculado ósseo (Tb.th)

Neste parâmetro, o GO apresentou valor médio de 0,1067 mm, discretamente maior que o GNO que foi de 0,1006 mm (

Gráfico 1). Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,4543$).

Gráfico 1 - Espessura do trabeculado ósseo nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)



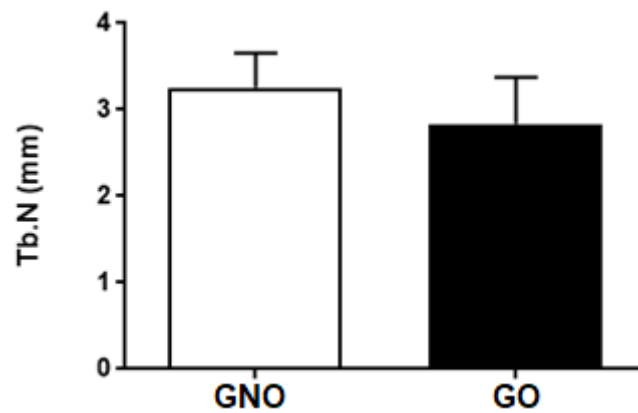
Fonte: Autor (2022)

4.3.2 Número de trabéculas ósseas (Tb.N)

Neste parâmetro, o grupo experimental (GO) apresentou valor médio de 3,259 mm, discretamente maior que o grupo controle (GNO) que foi de 2,835 mm (

Gráfico 2). Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,2149$).

Gráfico 2 - Número de trabéculas ósseas nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)

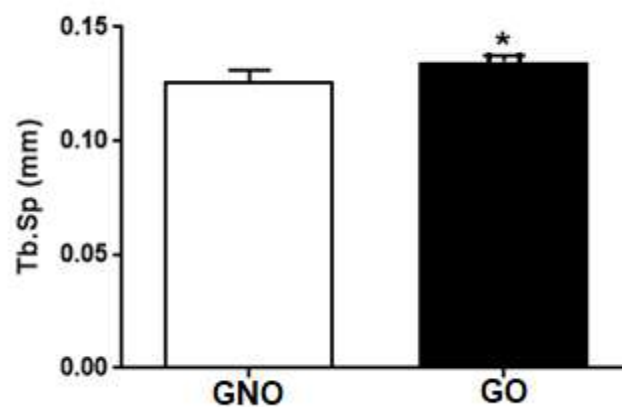


Fonte: Autor (2022)

4.3.3 Separação do trabeculado ósseo (Tb.Sp):

Neste parâmetro, o grupo experimental (GO) apresentou valor médio de 0,1348 mm, discretamente maior que o grupo controle (GNO) que foi de 0,1263 mm (Gráfico 3). Essa diferença foi estatisticamente significativa.

Gráfico 3 - Separação do trabeculado ósseo nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)



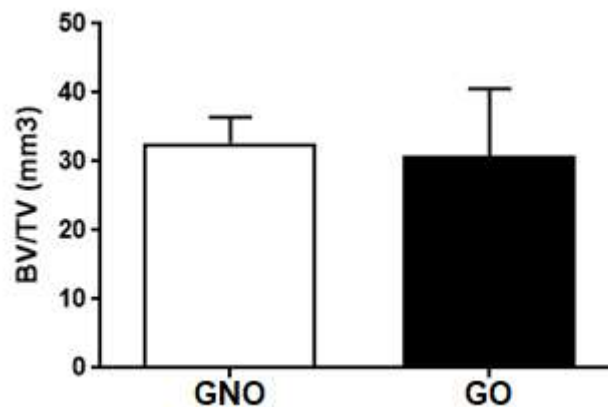
$p = 0,0159$

Fonte: Autor (2022)

4.3.4 Volume de densidade óssea (Bv/Tv):

Neste parâmetro, o grupo experimental (GO) apresentou valor médio de 30,87 mm³, discretamente menor que o grupo controle (GNO) que foi de 32,7 mm³ (Gráfico 4). Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,7069$).

Gráfico 4 - Volume de densidade óssea nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)

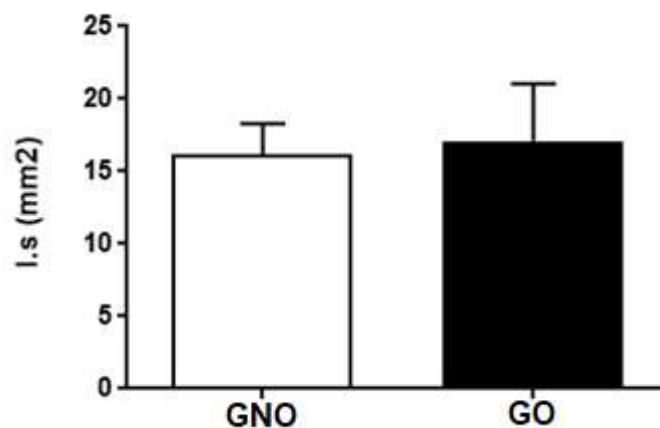


Fonte: Autor (2022)

4.3.5 Superfície de Intersecção (IS):

Neste parâmetro, o grupo experimental (GO) apresentou valor médio de 17,12%, discretamente maior que o grupo controle (GNO) que foi de 16,19% (Gráfico 5). Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,6611$).

Gráfico 5 - Superfície de intersecção nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)

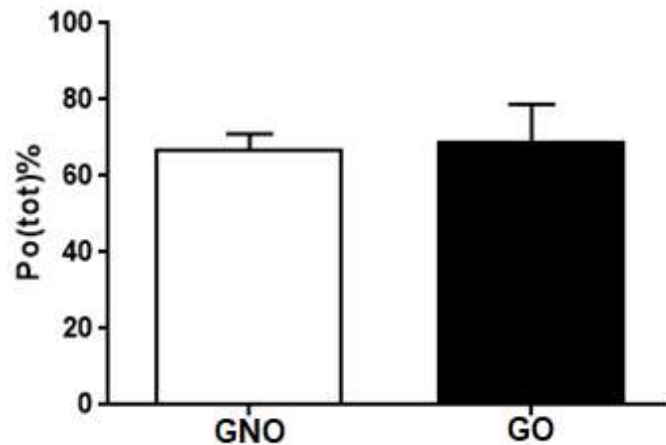


Fonte: Autor (2022)

4.3.6 Porosidade (Po (tot))

Neste parâmetro, o grupo experimental (GO) apresentou valor médio de 69,13%, discretamente menor que o grupo controle (GNO) que foi de 67,30% (Gráfico 6). Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,6345$).

Gráfico 6 - Porosidade nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)

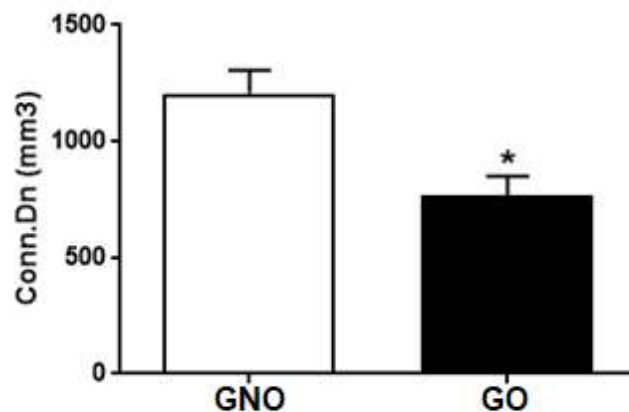


Fonte: Autor (2022)

4.2.7 Densidade de Conectividade (Conn.Dn)

Neste parâmetro, o grupo experimental (GO) apresentou valor médio de 768,3 mm³, discretamente menor que o grupo controle (GNO) que foi de 1207 mm³ (Gráfico 7). Essa diferença foi estatisticamente significativa.

Gráfico 7 - Densidade de Conectividade nos animais dos grupos não obeso (GNO) e obeso (GO)



$p = 0,0002$

Fonte: Autor (2022)

5 DISCUSSÃO

O presente estudo verificou de forma pioneira, a partir de análises microtomográficas (Micro-CT), que ratos submetidos à indução de obesidade através de dieta hiperlipídica associada com dieta de cafeteria apresentaram alterações na microarquitetura óssea peri-implantar após a instalação de implantes osseointegráveis tratados com ataque ácido.

Atualmente, sabe-se que a obesidade está sendo discutida como um problema de saúde pública. O rápido aumento da prevalência da obesidade mundial levou a uma crescente preocupação relacionada a alterações metabólicas sistêmicas que podem, de forma direta e/ou indireta, acarretar alterações em diversos tecidos corporais. Isto posto, altos níveis de gordura corporal estão relacionados a várias reações imunoinflamatórias que proporcionam modificações nas liberações de citocinas que desencadeiam situações inflamatórias, como o TNF- α e a interleucina-6 (IL-6). Além disso, evidências de estudos com animais experimentais têm indicado que a infiltração de macrófagos no tecido adiposo está associada a estado inflamatório crônico encontrado na obesidade, fato que pode contribuir para a existência de liberações descontroladas de fatores pró-inflamatórios, uma vez que o tecido adiposo é considerado um órgão endócrino (MONTEIRO *et al.*, 2019). Em relação às análises de tecidos peri-implantes foi mostrado que alterações na profundidade de sondagem, perdas ósseas marginais e elevações na quantidade de mediadores pró-inflamatórios ao redor de implantes osseointegráveis foram maiores em pacientes com sobrepeso ou obesidade (ALWARAWRAH; KIERNAN; MACIVER, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2019).

Sendo assim, verificar o impacto da obesidade no tecido ósseo peri-implantar bem como entender os mecanismos envolvidos tornam-se fundamentais para a Odontologia, tendo em vista que a reabilitação dentária com implantes osseointegráveis tem se tornado cada vez mais acessível à população. Desta forma, a presente pesquisa buscou estudar, em modelo animal em ambiente de pesquisa, o efeito da obesidade na microarquitetura do tecido ósseo peri-implantar. Vale ressaltar que muitos estudos abordam variados aspectos da osseointegração do implante dentário em modelos clínicos e em animais, porém pouco ainda foi estudado sobre o efeito da obesidade na estrutura desse osso através do micro-CT.

O uso de um modelo animal se fez necessário para que se pudesse estudar a relação entre a obesidade e o tecido ósseo peri-implantar recém-formado. Estudo em ratos possui grandes vantagens, pois são animais de fácil manipulação e baixo custo de manutenção nos

quais se consegue estudar o tecido peri-implantar em indivíduos obesos em tempos bem inferiores a 1 ano (SENEL *et al.*, 2010), sendo possível a indução da obesidade em 90 dias e osseointegração em 120 dias. O presente estudo foi realizado em ratos Wistar uma vez que são conhecidos por simular a resposta biológica dos seres humanos, salvo restrições inerente e peculiaridades da espécie.

A administração de dietas de cafeteria, hipercalóricas e ou hiperlipídicas, vem sendo comumente utilizada para a indução da obesidade em animais experimentais, devido a semelhança com a gênese e às respostas metabólicas decorrentes da obesidade em humanos, visto que os fatores ambientais, como o consumo de dietas inadequadas e a inatividade física, são os fatores que mais contribuem para o desenvolvimento da forma mais comum de obesidade em humanos (ROSINI; SILVA; MORAIS, 2012). No presente trabalho, para o estabelecimento da obesidade, foi fornecida por 90 dias uma dieta hiperlipídica e hipercalórica composta por ração M 42% kcal paletizada (Rhoster) complementada com salsicha e biscoito recheado a fim de torná-la mais palatável levando ao maior consumo (FURUSE *et al.*, 2018). Quinzenalmente, o ganho de peso era verificado pelo índice de Lee e, com 45 dias de consumo dessa dieta, os animais já se apresentavam obesos (índice de Lee > 300), sendo esse quadro mantido por igual período.

Um ponto importante acerca do protocolo estabelecido por nosso grupo e utilizado neste e em estudo anterior é que, apesar dos animais terem se tornado obesos, os níveis glicêmicos mostraram que não se tornaram diabéticos, condição metabólica comumente presente concomitante ao quadro de obesidade e que pode somar consequências negativas ao tecido ósseo e ao seu processo de reparo. Alguns estudos sugerem que pacientes com mau controle metabólico e longo tempo de evolução do diabetes apresentam maior risco de osteopenia (VARGAS *et al.*, 2003).

O diabetes é uma doença causada pela produção insuficiente ou má absorção de insulina, hormônio que regula a glicose no sangue e garante energia para o organismo. Os mecanismos fisiopatológicos relacionados à perda óssea no diabetes parecem incluir redução da atividade osteoblástica, alteração do metabolismo fosfocálcico, diminuição da síntese colágena ou produção reduzida de IGF-I e insulina¹²⁻¹⁶.

Da mesma forma, é comum encontramos pacientes obesos com taxas de glicose sanguínea adequada. De acordo com a sociedade brasileira de diabetes, se os adipócitos de um indivíduo forem capazes de estocar o excesso de energia de forma ilimitada, a pessoa ganhará

peso, mas não haverá depósito anormal de gordura em outros órgãos, como fígado e músculo, uma característica marcante dos indivíduos com diabetes e síndrome metabólica. Por outro lado, se a capacidade de armazenando for mínima, o excesso de energia é acumulado em outros órgãos e desenvolve-se uma resistência à insulina e por fim diabetes.

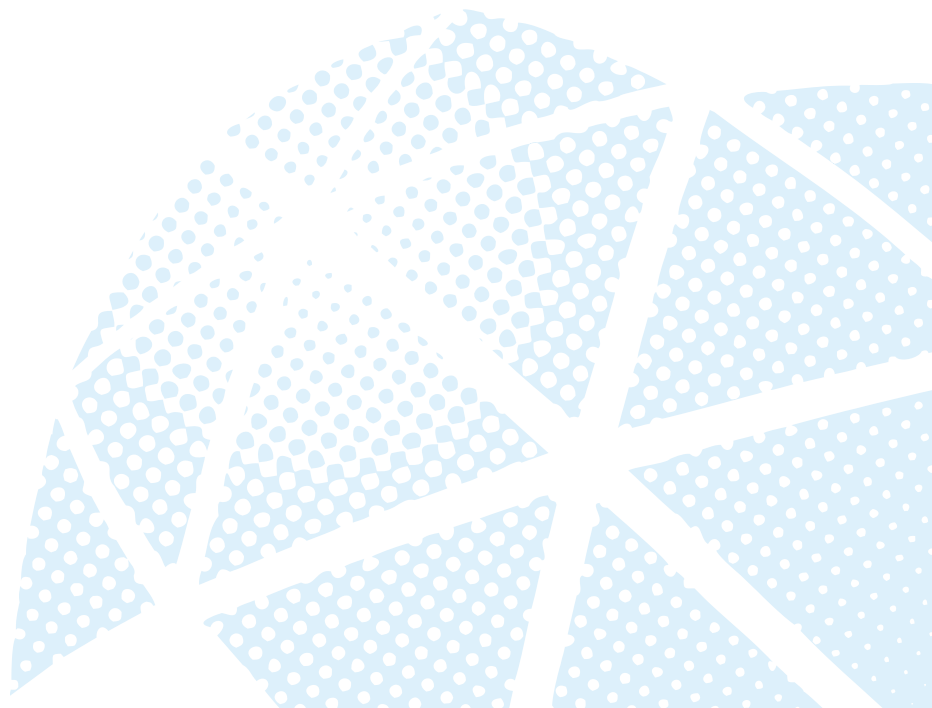
A micro-CT é uma valiosa ferramenta para visualização de estruturas tridimensionais internas de pequenos objetos. Ela permite uma análise detalhada tridimensionalmente da estrutura óssea, tanto de biopsias humanas quanto de modelos experimentais animais. O método padrão de descrever quantitativamente a arquitetura óssea é o cálculo de índices morfométricos, sendo os mais importantes para a análise do osso trabecular, segundo Depypere *et al.* (2013), os seguintes: espessura trabecular óssea (Tb.Th), média da espessura das trabéculas de toda a estrutura; número trabecular (Tb. N), que é a média do número médio de trabéculas transversais por unidade de comprimento; separação trabecular (Tb.Sp), que é a distância média entre as trabéculas; volume de densidade óssea (BV/TV), que é a razão entre o volume do osso segmentado e o volume tecidual total da região de interesse; superfície de intersecção (Is), que a quantidade de osso neoformado ao redor do implante osseointegrável; porosidade óssea (Po(tot)), que é a quantidade percentual de poros no tecido ósseo; e densidade de conectividade (Conn.D), que é a medida do grau de conectividade das trabéculas. Todos esses fatores foram avaliados em nossa pesquisa.

Em nossas análises, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos controle-não obeso e experimental-obeso nos parâmetros Tb.Th, Tb.N, BV/TV, Is e Po(tot). Diferenças significantes foram encontradas para os parâmetros Conn.Dn e Tb.Sp, mostrando que o grupo experimental-obeso apresentou menor conectividade das trabéculas e maior separação das trabéculas, podendo sinalizar para um tecido ósseo de maior fragilidade mecânica, o que pode comprometer a fixação, a estabilidade e a resistência ao torque, à tração e às forças mastigatórias do implante, embora não tenha havido diferença superfície de intersecção (osseointegração).

Diante disto, e concomitante a literatura científica que corrobora com os resultados deste e de mais estudos de nosso laboratório, devemos considerar o fato de que a obesidade exerce resultados maléficos em relação a qualidade óssea e osseointegração de implantas comparado a não obesidade, caracterizando assim uma problemática clínica importante que deve ser considerada pelos cirurgiões dentista, no que diz respeito a implantodontia.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que, dentre os parâmetros microarquiteturais analisados por micro-CT, o tecido ósseo peri-implantar dos ratos obesos apresentaram maior separação e menor conectividade entre as trabéculas, podendo indicar um tecido ósseo de maior fragilidade mecânica.



REFERÊNCIAS

- ALVES, L. S. *et al.* Overweight and obesity are not associated with dental caries among 12-year-old South Brazilian schoolchildren. **Community Dent. Oral Epidemiol**, v. 41, n. 3, p. 224-31, 2013.
- ALWARAWRAH, Y.; KIERNAN, K.; MACIVER, N. J.; Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. **Frontiers in Immunology**., v. 9, article 1055, 16, may, 2018.
- ANJOS, L. A. **Obesidade e Saúde Pública**., Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2006.
- BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D.; Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **J. Endocrinol.**, v. 40, n. 4, p. 527-8, Apr., 1968.
- CANCELLO, R.; CLEMENT, K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. **BJOG**., v. 113, n. 10, p. 1141-7, 2006.
- CAO, J. J. Effects of obesity on bone metabolism. **J. Orthop. Surg. Res.**, v. 15, p. 30-7, 2011.
- CAVAGNI, J. *et al.* Obesity and hyperlipidemia modulate alveolar bone loss in wistar rats. **J. Periodontol.**, v. 87, n. 2, p. 9-17, 2016.
- CAVAGNI, J. *et al.* Obesity may increase the occurrence of spontaneous periodontal disease in Wistar rats. **Arch. Oral Biol.**, v. 58, n. 8, p. 1034-9, 2013.
- COELHO, P. G. *et al.* Effect of obesity or metabolic syndrome and diabetes on osseointegration of dental implants in a miniature swine model: a pilot study. **J. Oral Maxillofac Surg.**, v. 76, n. 8, p. 1677-87, 2018.; 76(8): 1677-87. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.02.021>> [acesso 2022 jan 03].
- DEPYPERE, M. *et al.* Comparative evaluation of cone beam CT and micro-CT on trabecular bone structures in the human mandible. **Dentomaxillofacial Radiology**., v. 42, n. 8, p. 130-45, 2013.
- FURUSE, C. *et al.* Influence of weight gain on the modulation of wound healing following tooth extraction. **J. Bone Miner. Res.**, v. 114, p. 226-34, 2018.
- GLÖSEL, B. *et al.* Dental Implant Rat Research Models Simulating Osteoporosis or Diabetes. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 25, n 3, p. 516-524, 2010.

HALADE, G. V. *et al.* High fat diet-induced animal model of age-associated obesity and osteoporosis. **J. Nutr. Biochem.**, v. 21, n. 12, p. 1162-9, 2010.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**. v. 444, n. 7121, p. 860-7, 2006.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 6, p. 2548-56, 2004.

KHOSLA, S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. **Endocrinology**. v. 142, n. 12, p. 5050-5, 2001.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**., v. 404, n.6778, p.635-43, 2000.

LEITE, L. D. L.; ROCHA, E. D. D. M.; BRANDÃO-NETO, J. Obesidade: uma doença inflamatória. **Ciênc. Saúde.**, v. 2, n. 2, p .90, 2009.

MONTEIRO, C. A.; CANNON, G.; LEVY, R. B.; *et. al.* Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. **Health Nutr.**, v. 22, n. 5, p. 936-41, Apr, 2019.

NASCIMENTO, A. P.; COSTA, A. M.; Both obesity-prone and obesity-resistant rats present delayed cutaneous wound healing. **Br. J. Nutr.**, v. 106, p. 603-11, 2011.

NASCIMENTO, G. G. *et al.* Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 42, n. 6, p .495-505, 2015.

OBESIDADE: UMA PANDEMIA CONTÍNUA - 29/05: DIA MUNDIAL DA SAÚDE DIGESTIVA". **Biblioteca virtual em Saúde, Ministério da Saúde (BVSMS)**. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/obesidade-uma-pandemia-continua-29-5-dia-mundial-da-saude-digestiva/#:~:text=Pela%20defini%C3%A7%C3%A3o%20da%20Organiza%C3%A7%C3%A3o%20Mundial,24%2C9%20kg%2Fm2>>. Acesso em: 11, agosto de 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (2019, 12 de dezembro). Disponível em: <<https://oglobo.globo.com/saude/segundo-oms-23-bilhoes-de-pessoas-no-mundo-estao-com-sobrepeso-ou-obesidade-1-24141513?versao=amp>>. Acesso em: 11, agosto de 2022.

POLO, T. O. B. Avaliação do reparo ósseo na interface osso/implante em ratos pinealectomizados – análise histológica, imunoistoquímica e por micro – CT. 2016. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araçatuba, 2016.

ROSINI, T. C.; SILVA, A. S. R.; MORAES, C. Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. **Rev. assoc. Med. Bras.**, [online], v. 58, n.3, p. 383-7, 2012.

SCHOENFELDER, T.; CIRIMBELLI T. M.; CITADINI-ZANETTE, V. Acute effect of *Trema micrantha* (Ulmaceae) on serum glucose levels in normal and diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology.**, v. 107, issue 3, pages 456-9, 11 october 2006.

SENEL, B.; KAMBUROGLU, K.; UÇOK, O. *et. al.* Diagnostic accuracy of different imaging modalities in detection of proximal caries. **Dentomaxillofac. Radiol.**, v. 39, n. 8, p. 501-11, Dec, 2010.

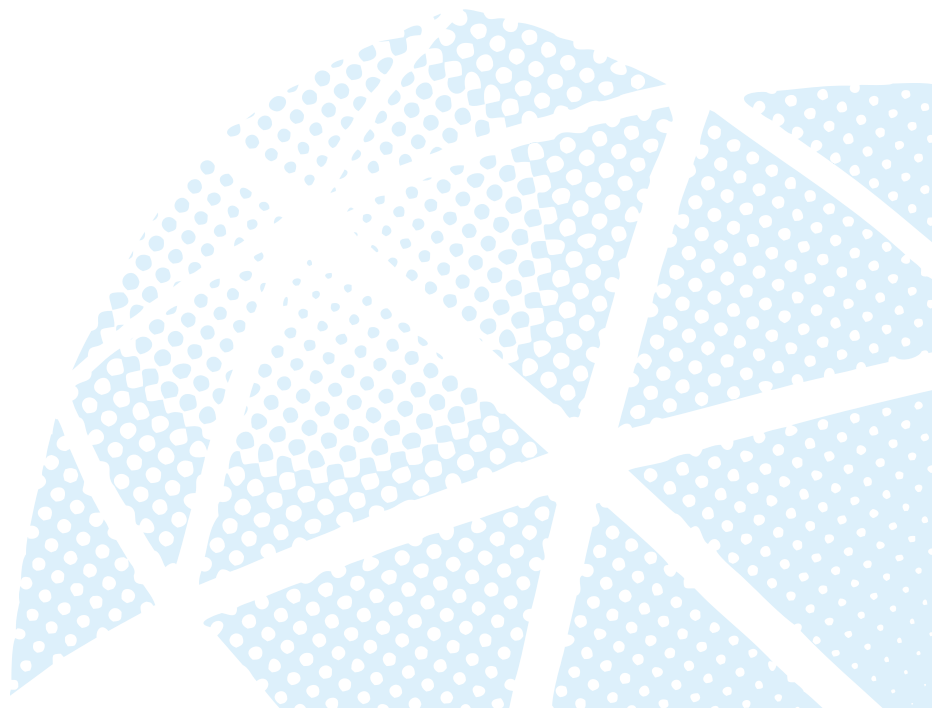
STEFAN, N.; STUMVOLL, M. Adiponectin--its role in metabolism and beyond. **Horm. Metab. Res.**, v. 34, n. 9, p.469-74, 2002.

TRAYHURN P.; Wood I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br. J. Nutr.**, v. 92, n. 3, p. 347-55, 2004.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 6, n. 10, p. 772-83, 2006.

VARGAS, D. M. *et al.* Bone mineralization in children and adolescents with type 1 diabetes. **J. Pediatr.**, v. 6, n. 10, p. 253-58, 2003.

VILLAREAL, D. T. *et al.* American Society for, T.O.S. NAASO, Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. **Obesity Res.**, v. 13, n. 11, p. 1849-63, 2005.



ANEXOS

Anexo A – CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado **"Obesidade e reparo ósseo peri-implantar – estudo em ratos"**, Processo FOA nº 00316-2018, sob responsabilidade de Cristiane Furuse apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 18 de Maio de 2018.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 01 de Agosto de 2018.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 30 de Agosto de 2021.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled **"Obesity and peri-implant bone repair – study in rats"**, Protocol FOA nº 00316-2018, under the supervision of Cristiane Furuse presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on May 18, 2018.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: August 01, 2018.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: August 30, 2021.



Prof. Ass. Dr. Leonardo Perez Faverani
 Coordenador da CEUA
 CEUA Coordinator

 CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
 Faculdade de Odontologia de Araçatuba
 Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
 Rua José Bonifácio, 1193 – Vila Mendonça – CEP: 16015-050 – ARAÇATUBA – SP
 Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua@foa.unesp.br