RESSALVA

Alertamos para ausência de figuras e algumas páginas do texto, não incluídas pelo autor no arquivo original.

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

UNESP

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA

ROGÉRIO MARGONAR

CIRURGIÃO – DENTISTA

INFLUÊNCIA DO *DIABETES MELLITUS* E DA INSULINOTERAPIA SOBRE A OSSEOINTEGRAÇÃO: AVALIAÇÃO HISTOMÉTRICA EM TÍBIA DE COELHOS

ARARAQUARA

2005

Rogério Margonar

INFLUÊNCIA DO *DIABETES MELLITUS* E DA INSULINOTERAPIA SOBRE A OSSEOINTEGRAÇÃO: AVALIAÇÃO HISTOMÉTRICA TÍBIA DE EM COELHOS.

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

Orientador:
Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior
Co-Orientadora:
Profa. Dra. Maria Teresa Pepato

ARARAQUARA
2005

DADOS CURRICULARES
ROGÉRIO MARGONAR

NASCIMENTO	24/12/1973 - Araraquara-SP
FILIAÇÃO	Edelcio Margonar Neuza Maria de Mattos Margonar
1994-1997	Curso de Graduação Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP
1998-2000	Curso de Especialização em Implantodontia, promovido pela APCD-Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas-Regional de Araraquara.
2000-2002	Curso de Pós-Graduação em Periodontia, nível de Mestrado, na Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP
2002-2005	Curso de Pós-Graduação em Periodontia, nível de Doutorado, na Faculdade de Odontologia de Araraquara

“O que sabemos é uma gota,
o que ignoramos é um oceano”

(Isaac Newton)

Dedico esse trabalho

À ***Deus***, pela saúde, família, amigos e oportunidades recebidas durante a vida, pois sem ele não somos nada.

À minha família, meus pais, ***Edelcio Margonar*** e ***Neuza Maria de Mattos Margonar,*** a realização desse sonho se deve a toda formação, educação e a vida que vocês me proporcionaram.

Para, ***Regiane Margonar,*** e ***André Luis de Mattos*** pela paciência, convívio e apoio recebidos durante todo o trabalho e vida.

À ***Thallita***, pelo carinho, paciência, compreensão e auxílio durante a realização desse trabalho.

Agradecimentos Especiais

Ao orientador ***Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior,*** pela oportunidade, ensinamentos recebidos e confiabilidade que tem depositado em nosso trabalho durante toda a pós-graduação. Muito Obrigado!

À ***Profa. Dra. Maria Teresa Pepato***, pelo incentivo, competência, caráter científico e disponibilidade demonstrado durante todo esse trabalho.

Ao ***Prof. Dr. Elcio Marcantonio***, pela, dedicação, apoio e exemplo em minha carreira na odontologia

À ***Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio***, pelo carinho e atenção durante todo o curso.

Ao ***Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Jr.,*** pelo apoio e valiosa contribuição na elaboração histológica desse estudo.

Ao ***Prof. Dr. Gibson Luiz Pilatti*** pela idealização deste projeto.

À ***Profa. Regina Vendramini***, pela colaboração nos exames glicêmicos.

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

Aos colegas***, Cliciane, Cris, Esmeralda, Karina, José Marcos, Luis, Ricardo, Rodrigo, Terezinha***, **Ana Paula** e todos os alunos da pós-graduação pela convivência e amizade.

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

Agradecimentos

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, nas pessoas de sua Diretora, ***Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio***, e Vice-Diretor, ***Prof. Dr. José Cláudio Martins Segalla***.

Ao Coordenador do Curso de Pós-graduação - Área de Periodontia***, Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli***, e a todos os professores que contribuíram para os nossos conhecimentos durante o curso.

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

Aos funcionários ***Valéria e Celso***, por toda a colaboração e eficiência durante a parte experimental do projeto

Ao funcionário ***José Antônio Sampaio Zuanon*** da Patologia pelas fotografias histológicas realizadas

Ao ***Prof. Dr. Romeu Magnani***, pela valiosa ajuda no desenvolvimento estatístico do estudo

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

A todos os funcionários da Disciplina de Periodontia, Regina Lúcia, Claudia, D. Cidinha, D. Maria do Rosário, D. Teresinha, Maria José, pela competência e atenção que nos foi dada durante o curso.

Aos funcionários da Biblioteca da FOAr.-UNESP.

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

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

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO..... 11

2-REVISÃO DE LITERATURA..... 15

2.1 Estudos em animais 15

2.1.1 – Influencia do diabetes na osseointegração..... 15

2.1.2 – Influência do diabetes na cicatrização óssea.... 25

2.2 Estudos em humanos 33

3-PROPOSIÇÃO..... 40

4-MATERIAL E MÉTODO..... 41

5-RESULTADO..... 54

6-DISCUSSÃO..... 70

7-CONCLUSÃO..... 79

8-REFERÊNCIAS 80

ANEXOS 93

RESUMO 101

ABSTRACT..... 102

1 Introdução

A aplicabilidade e o sucesso dos implantes osseointegrados têm sido estudados extensivamente em animais (CARLSON et al., 1988, 1989; JOHANSSON; ALBREKTSON, 1987; JOHANSSON et al., 1991; RESENDE, 1991; SENNERBY, 1992) e em pacientes saudáveis (ADELL et al.,1981, 1990; BRANEMARK et al., 1977; LEKHOLM et al., 1994; NEVINS; LANGER, 1993). Resultados longitudinais foram obtidos para reabilitações de pacientes total ou parcialmente desdentados. Taxas de sucesso de 78% em maxila edêndula e 86% na mandíbula durante um período de 15 anos de observação (ADELL et al., 1990) e de 92% na maxila e 94% na mandíbula parcialmente edêntula por um período de observação de 5 anos (LEKHOLM et al., 1994) foram encontradas na literatura.

Um importante co-fator para o sucesso na reabilitação com implantes é o critério de seleção do paciente. Embora o tratamento de pacientes saudáveis tenha se

mostrado seguro, a osseointegração permanece duvidosa para pacientes com problemas anatômicos e sistêmicos, como *Diabetes Mellitus*, pacientes transplantados que utilizam substâncias imunossupressivas, pacientes com deficiência de estrógeno e pacientes fumantes. (CÉSAR-NETO et al., 2003; DUARTE et al., 2003; FIORELLINI; NEVINS, 2000; NOCITI JUNIOR et al., 2002; SAKAKURA et al., 2003)

O *Diabetes Mellitus* é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, resultante de falhas na secreção e/ou ação da insulina, hormônio produzido pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas. (THE EXPERT COMMITEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSFICATION OF DIABETES MELLITUS, 2000)

Estima-se que existam mais de 150 milhões de diabéticos no mundo, os quais representam uma prevalência de 7,6% nos adultos entre 30 e 68 anos de idade. A doença acomete igualmente homens e mulheres e aumenta de modo considerável com a idade. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Considerando a prevalência do *Diabetes Mellitus* na população mundial, a severidade da doença periodontal (CIANCIOLA et al., 1982; PILATTI et al.,1997) e a perda dental, tratamentos restauradores são realizados com freqüência nesses pacientes, e a implantodontia oferece uma

importante opção de tratamento reabilitador (ACADEMY REPORTS, 2000).

Contudo, as complicações sistêmicas do *Diabetes Mellitus* apresentam-se como alterações celulares, macrovasculares, microvasculares e neuropáticas. Todas essas manifestações acabam comprometendo o processo de cicatrização em pacientes diabéticos, assim como a formação e a remodelação óssea. (DEVLIN et al., 1996; FIORELLINI; NEVINS, 2000; LU et al., 2003; SCHWARTZ, 2003; ZOFKOVÁ, 2003)

Assim, a presença do diabetes tem sido considerada por vários autores como uma relativa contra-indicação à instalação de implantes (ASKARY et al., 1999; BLANCHAERT, 1998, FIORELLINI; NEVINS, 2000), havendo ainda controvérsias nos estudos que avaliaram o efeito desse distúrbio e/ou o seu controle com insulina no sucesso da osseointegração. Fiorellini et al. (1999) realizaram um estudo histomorfométrico em ratos sadios e em diabéticos tratados com insulina. Menor porcentagem de contato osso/implante foi observada nos animais diabéticos tratados com insulina. Margonar et al. (2003), por meio do torque reverso para remoção dos implantes, analisaram a resistência dos implantes instalados na metáfise tibial de coelhos sadios, diabéticos induzidos e diabéticos tratados com insulina. Os

implantes instalados nos animais diabéticos e diabéticos tratados com insulina apresentaram menor retenção no tecido ósseo que os implantes instalados nos animais sadios. Contudo, a formação óssea em animais diabéticos tratados com insulina e células presentes apresentaram-se semelhantes às dos animais sadios no estudo de Siqueira et al. (2003).

Assim sendo, é de grande importância a realização de estudos bem controlados com a finalidade de pesquisar o efeito exercido pelo diabetes e o da insulinoterapia o reparo ósseo ao redor dos implantes dentais osseointegráveis.

2 Revisão da literatura

Com o objetivo de facilitar a leitura e a compreensão, o capítulo *Revisão de literatura* será dividido em dois tópicos: 1) Estudos em animais – subdividido em: influência do diabetes na osseointegração e influência do diabetes no reparo ósseo; 2) Estudos em humanos.

2.1 - ESTUDOS EM ANIMAIS

2.1.1 - Influência do diabetes na osseointegração

Takeshita et al. (1997)

Takeshita et al. estudaram a influência do diabetes sobre a osseointegração de implantes de hidroxiapatita instalados na tíbia de 40 ratos. Esses animais foram divididos em dois grupos, diabético induzido – DI (30 ratos) e controle - C (10 ratos). Após um período de 14 dias da instalação dos implantes os animais receberam calceína e após 28 dias receberam a alizarina com a função de possibilitar a

observação da formação óssea. Todos os animais foram sacrificados após a 12ª semana da instalação dos implantes. Posteriormente foi realizado o processamento histológico para a obtenção de espécimes não descalcificados, corados com azul de toluidina e analisados por meio de um programa captador de imagens, microscopia óptica e microscopia confocal laser. No grupo controle, os autores puderam observar células semelhantes a osteoblastos e tecido ósseo depositado ao redor do implante. Entretanto, o grupo diabético apresentou células semelhantes a fibroblastos em áreas com pouco tecido ósseo. A microscopia confocal a laser não mostrou diferenças entre o grupo diabético e o grupo controle no que se refere à direção da formação óssea. A análise das imagens revelou maior porcentual de contato osso/implante e maior área de tecido ósseo para o grupo controle quando comparado com o grupo experimental em área de tecido ósseo trabeculado. Contudo, não foram encontradas diferenças na porção cortical. Assim, a resposta óssea no diabetes depende da condição do leito receptor.

Iyama et al. (1997)

Yama et al. estudaram a quantidade e a localização da formação óssea ao redor de implantes instalados em tíbias de ratos diabéticos e sadios. Para tanto foram utilizados dez

ratos divididos em dois grupos de cinco animais cada. Sete dias após a instalação dos implantes, foi administrado calceína, no 14º dia foi administrado complexo de alizarina e no 21º tetraciclina. Os animais foram sacrificados no 28º dia após a instalação dos implantes. No grupo controle, a formação óssea ocorreu ao redor dos implantes, próximo ao endósteo e ao periósteo, mas no grupo diabético, a densidade do marcador ósseo após o 21º dia foi baixa. Esses resultados são indicativos de que, a partir do 21º dia, a formação óssea ao redor dos implantes de hidroxiapatita foi comprometida pelo diabetes e suprimida na porção medular, área distante do endósteo e do periósteo.

Nevins et al. (1998)

Nevins et al. avaliaram a influência do diabetes induzido por streptozotocina (STZ) sobre a osseointegração. Para isso foram utilizados 20 animais, 10 que receberam injeção intraperitoneal de STZ (70mg/Kg), constituindo o grupo diabético, e 10 animais sem nenhum tratamento prévio à instalação de implantes (grupo controle). Os animais com glicemia superior a 350 mg/dL foram considerados diabéticos. Cada animal recebeu três implantes de 2 mm de altura e 1 mm de diâmetro com superfície tratada por plasma spray de titânio (TPS). Cinco animais de cada grupo foram sacrificados após

quatro semanas da cirurgia, e o restante foi sacrificado após oito semanas. Espécimes não descalcificados foram obtidos, sendo analisados, por meio de imagem digitalizada, a densidade óssea medular, a porcentagem de contato osso/implante e o contato ósseo medular. As análises histológicas mostraram menor contato osso/implante no grupo diabético quando comparado ao grupo controle. Entretanto, a quantidade e a densidade óssea formada foram similares em ambos os grupos e períodos.

Takeshita et al. (1998)

Takeshita et al. examinaram a influência do *diabetes mellitus* sobre a osseointegração em tíbia de ratos. Foram instalados implantes de titânio na tíbia direita e na esquerda de ratos diabéticos e de sadios. Os animais foram sacrificados aos 7, 28, 56 e 84 dias. Por meio de microscopia óptica, fluorescente e de programa analisador de imagens, foram avaliados o porcentual de contato osso/implante, a espessura do contato ósseo e a área óssea formada. Os animais diabéticos apresentaram menor área óssea e menor espessura de contato. Para o contato osso/implante, houve uma significante diferença entre o grupo diabético e o controle após o segundo período experimental. O grupo controle apresentou maior espessura de contato aos 84 dias, mas não aos 28 e 56 dias.

Células adipócitas foram observadas no grupo diabético. Portanto, o diabetes influenciou negativamente a osseointegração, principalmente nos maiores períodos.

Fiorellini et al. (1999)

Fiorellini et al. estudaram o efeito da administração de insulina sobre a osseointegração em ratos diabéticos. Foram utilizados cinco ratos para o grupo controle e cinco ratos para o grupo diabético que recebeu insulina. A indução do diabetes foi realizada por meio da administração de streptozotocina (70mg/Kg). Os animais foram considerados diabéticos quando apresentaram níveis glicêmicos maiores que 350 mg/dL. O controle do diabetes foi realizado por meio da administração diária intramuscular de insulina. Os animais receberam três implantes na perna direita, sendo sacrificados 28 dias após a cirurgia. Após a análise histomorfométrica do contato osso/implante e da densidade óssea, os autores encontraram uma menor porcentagem do contato osso/implante nos animais do grupo tratado com insulina. Entretanto, a área óssea mostrou-se maior nos animais que receberam o tratamento insulínico. Os autores concluíram que, embora o tratamento insulínico tenha aumentado a quantidade óssea, o contato osso/implante foi significativamente menor no grupo

insulínico, indicando que pode haver certo risco para falha de implantes em pacientes diabéticos tratados com insulina.

Gerritsen; Lutterman; Jansen (2000)

Gerritsen et al. estudaram o efeito do *Diabetes Mellitus* sobre a resposta tecidual (pele e osso) em implantes transepiteliais ancorados no tecido ósseo de coelhos. Foram utilizadas 28 fêmeas com idade em torno de 3 meses e peso de aproximadamente 2 kg a 3 kg. Em 16 animais, o *Diabetes Mellitus* foi induzido através da administração de aloxana monohidratada (100 mg/kg) na veia lateral da orelha. A confirmação do diabetes ocorreu no terceiro dia após a administração de aloxana (>180mg/dL) em 12 dos animais, tendo todos eles permanecido diabéticos por todo o experimento. Cada animal recebeu dois implantes de titânio (Ti) e dois implantes com superfície tratada (Ti/Ca-P) nas tíbias esquerda e direita. Os coelhos foram radiografados no momento da cirurgia e após 12 semanas. Inspeção clínica do tecido periimplantar foi realizada nas 4ª, 8ª e 12ª semanas após a cirurgia. Os animais foram sacrificados 20 semanas após a instalação dos implantes, e as tíbias fixadas em formol tamponado a 4%. Os resultados não mostraram diferenças de tecido mole para os animais diabéticos e os animais sadios. Na região cortical, o osso estava em íntimo contato com o

implante em ambos os grupos. No controle, os implantes com superfície de fosfato de cálcio mostraram um maior crescimento da cortical óssea para a região medular, não sendo, porém, este fato observado no grupo diabético. A densidade óssea para ambos os tipos de implantes foi estatisticamente menor nos animais diabéticos para 200 μc, 400 μc e 600 μc de distância da superfície do implante em todas as áreas analisadas (medular e cortical). Entretanto, não houve diferença na densidade óssea entre os grupos em áreas que não sofreram o trauma cirúrgico. Também, a densidade e o contato ósseo não mostraram ser diferentes entre os tipos de implantes. Em geral, o diabetes revelou não apresentar reações adversas a ponto de não osseointegrar os implantes instalados em osso cortical. A porcentagem de contato osso/implante foi semelhante entre os grupos de animais diabéticos e controles. Os autores salientaram que esse fato pode ter ocorrido em razão da área receptora de instalação do implante ser um local de predominância cortical e, também, devido à grande variabilidade dos resultados histométricos.

Giglio et al. (2000)

Giglio et al. estudaram a influência do diabetes sobre a osseointegração de implantes laminados instalados em tíbias

de ratos diabéticos induzidos e ratos sadios. Os animais foram sacrificados 14 e 30 dias após a instalação dos implantes. As peças obtidas foram processadas, e cortes histológicos corados com azul de toluidina foram obtidos, sendo analisados por meio da digitalização de imagens e microscopia óptica. Avaliação histométrica mostrou menor porcentagem de osseointegração para o grupo diabético em comparação com o grupo controle nos dois períodos experimentais. Á área óssea neoformada foi maior no grupo diabético aos 14 dias e menor aos 30 dias após a cirurgia para instalação de implantes. O contato osso/implante apresentou valores discrepantes inicialmente devido a variação de técnica cirúrgica, anatomia presente, canal medular e osso cortical. Quando o contato osso/implante ocorreu no início da cirurgia, os resultados da osseointegração nos animais sadios e diabéticos não diferiram. Os autores concluíram que houve um retardo no reparo ósseo nos animais com relação à quantidade e à qualidade do tecido ósseo neoformado em regiões com pobre tecido ósseo.

McCracken et al. (2000)

McCracken et al. avaliaram o efeito do diabetes sobre a osseointegração em 32 ratos, divididos em grupos: diabético (16 animais) e controle (16 animais). Cada animal recebeu um

implante de liga de titânio (Ti-6Al-4V). Os animais foram sacrificados após quatorze dias de cicatrização. As análises foram realizadas em lâminas coradas com azul de toluidina. A extensão óssea em contato com o implante, a área óssea ao redor do mesmo e a freqüência do contato do tecido ósseo com o implante foram avaliadas por meio de microscopia óptica em cinco regiões diferentes. A glicemia, a osteocalcina, a fosfatase alcalina foram monitoradas no momento da cirurgia e no momento do sacrifício, após 14 dias. Os resultados mostraram que os animais diabéticos apresentavam maior taxa de glicemia e fosfatase alcalina; contudo, a taxa de osteocalcina foi menor, mostrando alterações no padrão do reparo ósseo. Além disso, o grupo diabético induzido apresentou menor contato-osso implante e área óssea quando comparado ao grupo controle.

Margonar et al. (2003)

Margonar et al. avaliaram a influência do diabetes e da terapia com insulina sobre a retenção biomecânica do implante de titânio comercialmente puro (Ticp) em coelhos. Os animais foram divididos em três grupos, controle (C), diabético (D) e diabético tratado com insulina (DTI). Cada animal recebeu um implante na tíbia direita e um implante na tíbia esquerda para análise biomecânica. Após 4, 8 e 12 semanas, os animais

foram sacrificados, realizando-se, em seguida, o teste do torque reverso de remoção. A retenção dos implantes nos animais sadios foi maior nos períodos de 8 e 12 semanas quando comparados ao período inicial. Nos períodos de 8 e 12 semanas, os grupos D e DTI apresentaram valores de torque menores quando comparados ao grupo C, não ocorrendo, no período inicial, diferença entre os grupos. De acordo com a metodologia empregada, os autores concluíram que a força para remoção do implante é tempo-dependente e que o *diabetes mellitus* influenciou negativamente a retenção mecânica dos implantes. Em adição, o tratamento com insulina falhou em corrigir essas alterações.

Siqueira et al. (2003)

Siqueira et al., com o objetivo de avaliar o efeito do diabetes e da insulinoterapia sobre a osseointegração, realizaram um estudo em ratos. O controle do diabetes foi realizada por meio da administração diária de insulina. Análises histológica e histométrica do contato osso/implante e avaliação qualitativa celular foram realizadas no 10º e 21º dia após a instalação dos implantes. Os animais diabéticos tiveram 50% de redução na área de osso formado e na superfície de contato osso/implante aos 21 dias. Não houve diferenças significantes no décimo dia. Presença de condrócitos e matriz cartilaginosa

nos ratos diabéticos sugeriram um atraso no processo de reparo ósseo. Características ultra-estruturais da interface osso/implante dos animais tratados com insulina assemelhavam-se àquelas dos animais do grupo controle. Os autores concluíram que o tratamento com insulina regulou, pelo menos em parte, a cicatrização óssea ao redor dos implantes, sendo o controle glicêmico do paciente diabético essencial para a osseointegração.

2.1.2 - Influência do diabetes na cicatrização óssea

Dixit; Ekstrom (1987)

Dixit e Ekstrom avaliaram o reparo ósseo, bem como a deposição de cálcio em defeitos criados no fêmur de animais diabéticos induzidos, sadios e diabéticos tratados com insulina. O diabetes prejudicou o reparo ósseo e a absorção de cálcio. A formação óssea nos animais diabéticos tratados com insulina foi maior quando comparados aos diabéticos e significantemente menor do que no grupo controle.

Spanheimer; Umpierrez; Stumpf(1988)

Spanheimer et al. avaliaram a produção de colágenos em animais diabéticos induzidos. Os autores induziram o diabetes

com doses de STZ que variaram de 35 mg/kg a 300 mg/kg. As menores doses proporcionaram menor concentração de glicose plasmática. A produção de colágeno foi diminuída no tecido ósseo e no tecido cartilaginoso, principalmente nos animais com maior hiperglicemia.

Grandini et al. (1990)

Grandini et al. avaliaram a síntese protéica em alvéolos decorrentes de extração dental em ratos diabéticos. Os animais diabéticos apresentaram menor síntese protéica do que os sadios e os tratados com insulina. O tratamento insulínico não normalizou totalmente a síntese protéica. Com isso, o processo de reparo foi prejudicado nos animais diabéticos sem que o reparo ósseo tivesse sido totalmente restaurado.

Devlin; Garland; Sloan (1996)

Devlin et al. realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a cicatrização em alvéolos dentais de animais diabéticos. Para isso, foram utilizados animais sadios, diabéticos e diabéticos que receberam insulina. Os resultados histológicos mostraram que o diabetes não tratado com insulina promoveu uma alteração na deposição e na conformação das fibras colágenas, prejudicando o processo de reparo alveolar. Os

animais sadios e tratados com insulina não mostraram essas alterações.

Funk et al. (2000)

Funk et al. avaliaram as propriedades estruturais do tecido ósseo intacto e do tecido em processo reparacional em ratos diabéticos induzidos. Para isso, fraturas foram criadas no fêmur direito de cada animal. Foi mensurada a força necessária para o rompimento do calo cicatricial após três e quatro semanas. Em seguida, foi feita a comparação com o fêmur da outra perna. O teste mecânico foi superior nos fêmures intactos quando comparados aos fraturados para todos os grupos e períodos. Os animais sadios também foram superiores comparados aos diabéticos nos dois períodos. Alterações estruturais foram mensuradas nas áreas em reparação. Foram observadas alterações no trabeculado ósseo nos animais diabéticos. Os autores concluíram que o diabetes promove uma menor resistência à fratura.

Gooch et al. (2000)

Gooch et al. investigaram alterações na expressão do mRNA para colágeno tipo II e colágeno tipo X em calo reparacional de animais sadios e diabéticos. Ratos diabéticos exibiram uma diminuição na expressão do mRNA dos dois tipos de colágeno

estudados. A avaliação radiográfica revelou melhor reparação das corticais nos animais sadios. A análise biomecânica evidenciou a influência negativa do diabetes na resistência do tecido ósseo e a histológica a não maturação dos condrócitos nos animais diabéticos.

Shyng; Delvin; Sloan (2001)

Shyng et al. avaliaram o reparo ósseo de defeitos criados em crânio e o *turnover* ósseo em fêmur de ratos diabéticos induzidos, sadios e tratados com insulina. Para isso foi criado um defeito crítico de 5 mm de espessura no osso parietal, o qual foi recoberto com uma membrana de Gore Tex®. O volume ósseo medular no fêmur de animais diabéticos foi menor (40,9%) quando comparados aos sadios (54,3%) e aos tratados com insulina (64,3%). As taxas de aposição mineral, peso seco e quantidade de cálcio foram menores nos animais diabéticos quando comparados aos controle e tratados com insulina. Os reparos ósseos nos defeitos também foram prejudicados nos animais diabéticos. Poucos osteoblastos e tecido ósseo neoformado foram observados, não havendo evidencias de reabsorção óssea e da presença de células clásticas, sugerindo baixo *turnover* ósseo. Contudo, os animais sadios e os tratados com insulina apresentaram tecido ósseo neoformado e células osteoblásticas em maior

quantidade. Os autores concluíram que o diabetes exerce uma influência direta sobre o reparo ósseo inibindo a mineralização, a reabsorção e o remodelamento ósseo.

Beam; Parsons; Lin (2002)

Beam et al. avaliaram o efeito da insulina sobre o reparo ósseo em animais geneticamente diabéticos, animais sadios e tratados com insulina. Para isso, as tíbias direitas foram fraturadas com o objetivo de analisar a proliferação celular e a resistência biomecânica do tecido reparacional. Os resultados mostraram a diminuição da proliferação celular e da resistência biomecânica nos animais com pobre controle glicêmico, sendo essas alterações corrigidas com o tratamento insulínico.

Lu et al. (2003)

Os autores avaliaram os mecanismos que afetam o reparo ósseo em animais diabéticos e sadios. A análise histológica demonstrou que a quantidade de tecido mesenquimal imaturo foi equivalente em ambos os grupos aos quatro dias. Aos seis dias, um surto de crescimento ocorreu no grupo controle, fato não observado no grupo diabético, evidente em nível molecular, como demonstrado pela diminuição da produção de osteocalcina, colágeno Tipo I. Fatores de transcrição que

regulam a diferenciação osteoblástica mostraram-se substancialmente reduzidos nos animais diabéticos quando comparados aos sadios. O tratamento com insulina reverteu os efeitos deletérios promovidos pelo diabetes. Os autores concluíram que os animais diabéticos produzem suficiente quantidade de tecido mesenquimal imaturo, mas que promovem falha na expressão genética que regula a diferenciação osteoblástica conduzindo à baixa formação óssea.

Santana et al. (2003)

Santana et al. realizaram um estudo como o objetivo de avaliar se os produtos finais de glicolização (AGEs) e seus receptores interferem na patogênese da diminuição do reparo ósseo nos diabéticos. Foram criados defeitos no crânio de ratos diabéticos induzidos. Os animais foram sacrificados 14 dias após a cirurgia e, em seguida, processamento histológico foi realizado. A avaliação histológica e a histométrica revelaram que a formação óssea nas lesões foi mais abundante nos animais não diabéticos em relação aos diabéticos. Nesse estudo, os autores também avaliaram a presença de receptores dos produtos finais de glicolização em células osteogênicas. Foi encontrada nos animais diabéticos maior expressão desses receptores sugerindo a influência

negativa para o reparo ósseo. Os animais sadios que receberam a administração de uma substância semelhante aos produtos finais de glicolização também tiveram a expressão dos receptores e a diminuição da formação óssea, confirmando a hipótese anterior. Os autores concluíram que as interações entre os produtos finais de glicolização e os receptores contribuem para diminuir a formação óssea.

Tyndall et al. (2003)

Os autores avaliaram a diminuição dos fatores de crescimento no processo de cicatrização óssea nos animais diabéticos. Foram criadas fraturas no fêmur direito de cada animal, e, após os períodos de dois, quatro e sete dias, foram mensuradas a expressão do PDGF e a proliferação celular. A análise imunoistoquímica mostrou diminuição dos fatores de crescimento derivados das plaquetas nos animais diabéticos comparados aos saudáveis, o que também aconteceu com a proliferação celular. Esses resultados sugerem que o diabetes afetou a fase inicial do reparo ósseo pela inibição da proliferação celular através da diminuição da expressão dos fatores de crescimento derivados das plaquetas.

Follak et al. (2004a)

Follak et al. avaliaram histometricamente o reparo dos defeitos, de vários diâmetros, em ratos geneticamente diabéticos, em ratos tratados com insulina e sadios. Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos de animais nos quais o defeito tinha 0,4 mm de diâmetro. Os resultados para defeitos com diâmetros de 0,8 mm nos animais diabéticos foram inferiores após 24 dias quando comparados aos animais tratados e sadios. Com exceção do período de 4 dias, durante o qual não houve diferenças, o diabetes prejudicou o reparo ósseo nos defeitos maiores de animais doentes quando comparados aos animais tratados e sadios. Com isso, os autores concluíram que a reparação de uma fratura se realiza da melhor forma quando existe uma excelente adaptação entre as partes fraturadas.

Follak et al. (2004b)

Esses mesmos autores estudaram a influência do controle metabólico na resistência e na formação óssea em animais diabéticos. Para isso, foi realizado um defeito de 1,1 mm de diâmetro no fêmur direito de cada animal. Severa desordem de mineralização óssea, aposição e diminuição das propriedades biomecânicas ocorreram em ratos com pobre controle metabólico. Assim, as propriedades biomecânicas

inferiores observadas nos animais diabéticos podem ser reflexo da pobre qualidade óssea, da menor densidade mineral e das interações nos constituintes orgânicos e minerais.

2.2 - ESTUDOS EM HUMANOS

Shernoff; Colwell; Bingham (1994)

Shernoff et al. realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o índice de sucesso em cem pacientes diabéticos que receberam implantes osseointegrados em 13 centros médicos. Após a instalação dos implantes, procuraram manter os níveis glicêmicos em torno de 140 mg/dL para os pacientes em jejum ou 200 mg/dL 2 horas pós-prandial. Dois implantes em forma de raiz foram colocados na porção anterior da mandíbula em cada paciente. Os pacientes foram avaliados semanalmente até a quarta semana e mensalmente até a colocação da prótese. O segundo estágio cirúrgico foi realizado após quatro meses da colocação do implante, confeccionando-se posteriormente uma prótese total superior e uma overdenture inferior sobre os dois implantes. Após a realização da prótese, os pacientes em estudo foram reexaminados em intervalos de três meses e tinham seus níveis de glicose avaliados. Oitenta e nove pacientes completaram a fase cirúrgica da pesquisa,

tendo-se que quatro implantes apresentavam mobilidade na reabertura (2,2%). Nove falhas adicionais ocorreram durante o primeiro ano, aumentando o porcentual para 7,3%. Com esses dados, os autores concluíram que o prognóstico para pacientes diabéticos tipo II quanto à utilização dos implantes em forma de raiz na região da mandíbula anterior é favorável.

Kapur et al. (1998)

Os autores realizaram um estudo comparando a eficácia da prótese total convencional (CD) com a da overdenture (IDO) sobre implantes em pacientes diabéticos. Para isso, foi selecionado um grupo de 108 pacientes totalmente desdentados, de 50 anos de idade ou mais, com o diabetes diagnosticado há, pelo menos, 5 anos e com bom controle metabólico com (IT) e sem insulina (NIT). Desses, apenas 89 finalizaram o tratamento. Os pacientes do Grupo CD receberam uma nova prótese total superior e uma inferior, e os do Grupo IOD receberam dois implantes na mandíbula, overdenture e nova prótese total superior. Após o término do tratamento, os pacientes foram examinados a cada 6 meses durante 18 meses. Nenhum caso de insucesso relacionado à perda de implante foi registrado. O Grupo CD apresentou seis falhas devidas à insatisfação dos pacientes, enquanto o Grupo IOD apresentou apenas uma. Considerando os resultados

obtidos, a instalação de overdentures em pacientes diabéticos foi uma modalidade de tratamento bem indicada.

Garrett et al. (1998)

Garret et al., em continuação ao estudo longitudinal de Kapur et al. (1998), avaliaram a eficácia mastigatória da overdenture e da prótese total convencional. Os autores não encontraram diferenças entre os dois grupos. Nenhuma diferença foi observada entre os subgrupos (pacientes com e sem insulina). As dentaduras convencionais foram consideradas equivalentes em termos de capacidade mastigatória quando comparadas às overdentures.

Balshi; Wolfinger (1999)

Os autores realizaram um estudo retrospectivo após a instalação de 227 implantes em 34 pacientes diabéticos com bom controle metabólico. No segundo estágio cirúrgico, 214 implantes apresentaram osseointegração, com um índice de sobrevivência de 94,3%. Alguns implantes foram perdidos pelo fato de não estarem osseointegrados. A restauração final foi realizada em 177 implantes (99,9%), tendo-se que, destes, apenas um foi perdido. Embora os resultados pareçam bons, a otimização da colocação de implantes em pacientes diabéticos deve ser realizada através de um bom exame, compreendendo

uma detalhada história de saúde, dando atenção a problemas sistêmicos fundamentais. Os resultados deste estudo retrospectivo indicaram que uma alta taxa de sucesso é obtida quando os implantes são instalados em pacientes diabéticos controlados.

Kapur et al. (1999)

Kapur et al. avaliaram se a satisfação de um grupo de pacientes diabéticos que receberam overdentures sobre implante ou prótese total convencional era a mesma. Diante dos limites do estudo, os autores observaram que o grau de satisfação dos pacientes que receberam overdenture não diferiu do grau dos pacientes que receberam prótese total convencional. Com isso, a instalação de implantes para a substituição da prótese total convencional é indicada para os casos em que os pacientes estão descontentes com o uso da prótese convencional.

Olson et al. (2000)

Olson et al. relataram resultados de cinco anos de acompanhamento de implantes instalados em diabéticos Tipo II. No primeiro ano, a taxa de sucesso foi de 92,7% para 178 implantes colocados em 89 pacientes, como já observado por Shernoff et al.(1994). No primeiro estágio da cirurgia, cada

paciente recebeu dois implantes na mandíbula segundo o protocolo preconizado pelos fabricantes. Cada paciente recebeu uma prótese total superior e uma overdenture inferior. Os pacientes foram agendados para avaliação aos 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 e 60 meses após a instalação da prótese. Os parâmetros medidos e avaliados foram: mobilidade do implante, inflamação periimplantar, nível tecidual medido em relação ao topo do pilar protético, profundidade da bolsa, presença de placa e cálculo. As variáveis nível de glicose sanguínea, hemoglobina glicosilada, idade do paciente, duração do diabetes em anos, tratamento diabético no início (insulina, hipoglicimiante e dieta), história de fumo e altura do implante também foram analisadas. A satisfação do paciente foi avaliada por meio de um questionário completo aos 6 e 60 meses. A falha do implante foi detectada pelo teste de mobilidade clínica. Dezesseis (9%) dos 178 implantes falharam por motivo de mobilidade. Os resultados mostraram que a altura da fixação do parafuso e o período da instalação do diabetes foram significantes em relação ao índice de perda do implante. Em relação ao tipo de implante, a taxa de falha para o titânio comercialmente puro (Ticp) foi de 9,5%, para o titânio plasma spray (TPS) de 6,3% e para a liga de titânio, 11,1%. Essa diferença entre os sistemas não foi estatisticamente significante. O questionário

realizado aos 6 e 60 meses mostrou uma grande satisfação dos pacientes. A maior parte dos indivíduos relatou sucesso no uso de suas próteses e melhora na mastigação, fonação e aparência estética. Os resultados obtidos são comparáveis aos de outros estudos em população sadia. Por isso, a instalação de implantes na mandíbula anterior em pacientes diabéticos controlados Tipo II mostrou-se um tratamento seguro.

Abdulwassie; Dhanrajani (2002)

Abdulwassie e Dhanrajani avaliaram o índice de sucesso de implantes instalados em 25 pacientes diabéticos controlados. Um total de 113 implantes foram colocados, tendo mais de vinte pacientes sido acompanhados por, pelo menos, três anos. Encontraram um índice de sucesso em torno de 95,57% durante o período de avaliação. Diante desses resultados, os autores concluíram que pacientes diabéticos controlados estão aptos para receberem implantes.

Farzad; Andersson; Nyberg (2002)

Farzad et al. pesquisaram o índice de sucesso de implantes instalados em pacientes diabéticos com bom controle glicêmico. Um total de 25 pacientes receberam 136 implantes. A porcentagem de sucesso foi de 96,3% sem a instalação da

prótese e 94,1% um ano após a cirurgia. Com isso, os autores concluíram que esses pacientes diabéticos controlados estão aptos para serem reabilitados com implantes.

Peled et al. (2003)

Peled et al. pesquisaram o sucesso de implantes osseointegráveis instalados em 41 pacientes diabéticos com bom controle glicêmico. Um total de 141 implantes foram avaliados durante cinco anos. Foi encontrado um índice de sucesso de 97,3% no primeiro ano de avaliação e de 94,4% no quinto ano. Esses autores também concluíram que os pacientes diabéticos controlados estão aptos a receberem implantes osseointegráveis para reabilitação oral.

3 Proposição

A proposta deste estudo foi avaliar a influência do *Diabetes Mellitus* e da insulinoterapia sobre o reparo ósseo ao redor de implantes osseointegráveis instalados em tíbias de coelhos.

4 Material e método

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

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

1-Grupo Controle (C)-9 animais

2-Grupo Diabético Induzido (D)-12 animais

3-Grupo Diabético Tratado com insulina (DTI)-13 animais

Indução do Diabetes

Após um período de 48 horas de jejum, exceto água *ad libitum*, os animais dos Grupos D e DTI receberam, na

artéria auricular, uma dose única de Aloxana Monohidratada[*] (115 mg/kg), diluída em 4 mL de soro fisiológico, com o emprego de uma seringa de 5 mL (Injex)[**] acoplada a um dispositivo para infusão intravenosa (BD Assepto®) de tamanho 27[***]. Os animais do Grupo C receberam o mesmo protocolo de tratamento, porém com a administração apenas de soro fisiológico no lugar da Aloxana. A alimentação foi restituída aos animais uma hora após a administração da droga e, nas primeiras 12 horas, foi adicionada glicose a 5% na água de beber dos animais.

Controle Glicêmico

Após 72 horas da administração de Aloxana, foi realizada uma coleta sanguínea na veia auricular de cada animal, com o auxílio de dispositivo para infusão intravenosa de tamanho 27 e de uma seringa de 5 mL. A amostra sanguínea foi levada ao laboratório da Disciplina de Bioquímica Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-UNESP em tubos heparinizados[*], onde, após centrifugação para obtenção do plasma, foi realizado o teste

[*] SIGMA CHEMICAL CO. St. Louis, USA.
[**] INJEX , Ourinhos, SP, Br.
[***] BECTON, DICKINSON IND.CIR., Juiz de Fora, MG, Br.
[*] Roche, São Paulo, Brasil.

da glicemia pelo método da glicose-oxidase** para comprovação da indução do diabetes. (Figura 1).

FIGURA 1A – Coleta sanguínea

FIGURA 1B – Centrifugação

FIGURA 1C – Separação do plasma

FIGURA 1D – Aparelho para testes de glicemia

FIGURA 1 – Procedimentos para exame de glicemia

Para critério de inclusão, foram aceitos animais com glicemia inicialmente superior a 300 mg/dL, uma vez que

** TECHNCON RA-XT, Bayer.

a taxa de normoglicemia nos coelhos varia de 75 mg/dL a 155 mg/dL (Quesenberry, 1998). Até o final do experimento, novos exames laboratoriais foram realizados, a cada 14 dias, nos animais dos Grupos D e DTI para constatação dos níveis glicêmicos.

Administração de Insulina

Grupo DTI

A insulina suína* (8,3 mg) foi diluída em 20 mL de uma solução salina tamponada com fosfato. Duas injeções diárias subcutâneas de cinco unidades de insulina, correspondente a 0,5 mL da diluição, começaram a ser administradas de 12 em 12 horas nos animais do Grupo DTI, logo após a confirmação do estado hiperglicêmico, o que continuou ocorrendo durante todo o período experimental.

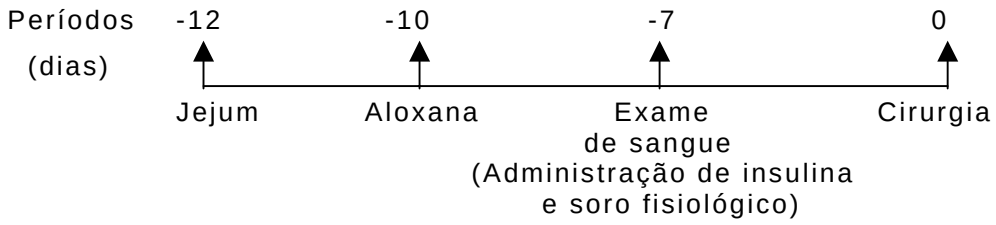
Grupo C e D

Os Grupos C e D receberam injeções diárias de cloreto de sódio a 0,9% em volume, intervalo de tempo e via de administração iguais aos de insulina, aplicada no Grupo

* SIGMA CHEMICAL CO., St. Louis, USA

DTI durante todo o período experimental. O esquema abaixo mostra os períodos de indução do diabetes e de administração de insulina e soro fisiológico nos animais dos Grupos C, D e DTI.

Esquema 1: Período de jejum e de administração da Aloxana.



Procedimento cirúrgico

Os animais, inicialmente, foram anestesiados com uma associação de Quetamina (3mL/kg-Francotar®)* com Cloridrato de Tiazina (0,22mL /kg-Rompum®)** intramuscular. Em seguida, foi realizada a tricotomia da região interna da perna logo abaixo dos joelhos (Figura 2A).

* Vibrac do Brasil Ltda, Brasil.
** Bayer S.A.-Saúde Animal, Brasil.

FIGURA 2A – Tricotomia

FIGURA 2B – Leito receptor

FIGURA 2C – Perfuração

FIGURA 2D – Instalação do implante

FIGURA 2E – Implante instalado

FIGURA 2F – Sutura

FIGURA 2 – Procedimentos pré-operatórios e cirúrgicos.

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

Cada animal recebeu quatro implantes, dois em cada metáfise tibial, região próxima ao joelho, para posterior análise histológica e de resistência ao torque reverso.

Para a instalação de implantes foi utilizado um motor elétrico com bomba peristáltica(Osseocare®)***, e um contra-ângulo redutor 16:1****, iniciando-se o preparo do leito receptor do implante com uma fresa lança*****, delimitando-se a localização dos implantes. Em seguida, foram utilizadas as fresas de 2,0 mm, piloto e 3,0 mm de diâmetro******, seqüencialmente, na velocidade máxima de perfuração em 1.600 rpm, com irrigação por meio de solução de cloreto de sódio a 0,9% durante toda a preparação do leito receptor

* ASTRA, Narucapan, México.
** FEATHER INDUSTRIES LTD. Tokyo, Japão.
*** NOBELBIOCARE®
**** KAVO, SC, Brasil
***** NEODENT®, Curitiba, PR, Brasil
****** NOBELBIOCARE®

(Figura 2C). Posteriormente os implantes foram instalados com redução da velocidade no motor a 20 rpm (Figura 2D).

Foram instalados 136 implantes de titânio comercialmente puro de superfície lisa (Conexão®) [***], de 7 mm de altura e 3,75 mm de diâmetro, esterilizados por raios gama. Para o teste do torque reverso foram utilizados 68 implantes, um em cada perna, que tinham uma modificação em sua plataforma, cabeça quadrada. A avaliação histométrica, também foi realizada em 68 implantes, porém com plataforma convencional de hexágono externo (Figura 2E).

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

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

[***] Master Scrul CONEXÃO, São Paulo, Brasil.
[*] Vicryl 4.0, ETHICON, Johnson Prod., São José dos Campos, Brasil
[**] Mononylon Ethilon 3.0, ETHICON, Johnson Prod., São José dos Campos, Brasil
[***] Pentabiótico®, Wyeth-Whitehall Ltda, São Paulo, Brasil

Sacrifício

Os coelhos foram sacrificados com uma dose letal de Hidrato de Cloral a 30% (2mL/kg) administrada por via intramuscular nos períodos de 4, 8 e 12 semanas após a cirurgia, como ilustrado no esquema a seguir:

□ Controle (C)
Δ Diabético Induzido (D)
❍ Diabético Tratado com Insulina (DTI)

Períodos (semanas)	0	4	8	12
Número de animais	Cirurgia			
	□	3	3	3
	Δ	5	3	4
	❍	7	3	3

Processamento histológico

Após o sacrifício dos animais, as tíbias foram removidas e os tecidos duros circundantes reduzidos à aproximadamente 2 mm do implante e colocados em formol neutro tamponado a 4%. Os blocos foram desidratados por meio de uma série crescente de etanol (60-100%) e

embebidos em glicometacrilato*. Cortes não descalcificados foram preparados como descrito por Donath e Breuner (1982) **. Logo após, as secções obtidas (20 µm - 30 µm) foram coradas com Azul de Toluidina, Alizarina Vermelha e Azul de Stevenel para análise histométrica.

ANÁLISE HISTOMÉTRICA

Cada lâmina foi analisada pelo mesmo examinador, o qual desconhecia o respectivo grupo da secção. Para a realização das mensurações, utilizou-se microscópio óptico com objetiva de aumento de 10/0,25*** e câmara de vídeo**** acoplada a esse microscópio e conectada a um microcomputador com um software analisador de imagens digitalizadas*****. Foi avaliada a extensão do contato entre a superfície do implante e o tecido ósseo (ECOI) e a área de tecido ósseo presente (AO) na segunda rosca mais coronária de cada lado do implante (Figura 3) devido à anatomia do leito receptor (espaço medular amplo), rosca essa que sempre estava localizada na área cortical à semelhança da metodologia de Johansson et al. (1991). Os dados obtidos nas

* Technovit 7200®, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Germany
**Exact – Cutting. System, Apparatebau Gmbh, Humburgo, Germany
*** Diastar - Cambridge Instruments, Buffalo, NY, USA
**** DXC-107A/107AP - Sony Electronics Inc., Japan
***** MOCHA, Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA

análises foram transformados de valores absolutos, de pixels, para valores porcentuais relativos, de modo a minimizar a interferência da diferença do tamanho das roscas.

FIGURA 3A – Representação histométrica da extensão de contato entre a superfície do implante e o tecido ósseo (ECOI), onde ET é a extensão total da rosca.

FIGURA 3B – Representação histométrica da área do tecido ósseo (AO) onde AT é a área total da rosca.

FIGURA 3 – Parâmetros histométricos

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a avaliação da influência do diabetes sobre a ECOI e a AO presentes, foram empregadas análises de variância de dois fatores: grupos de tratamento (controle, diabético e tratado) e períodos de avaliação em semanas (4, 8 e 12 semanas). Foram considerados, para a análise, os resultados médios da AO e de ECOI nos lados direito e esquerdo das segundas roscas dos implantes instalados em cada coelho. Quando a análise de variância indicou a existência de médias significativamente diferentes, utilizou-se o teste de Tukey para a comparação dessas médias duas a duas. Em todos os testes estatísticos, adotou-se o nível usual de 5% de significância.

A validade da análise de variância depende de algumas pressuposições, destacando-se a homogeneidade de variâncias, isto é, variâncias iguais entre os diversos grupos em análise, e a normalidade dos resíduos. Os resíduos são estimativas de erros experimentais e são determinados pela diferença entre o valor obtido e a média do grupo ao qual ele pertence. Para provar a homogeneidade de variâncias, empregou-se o teste de Levene, e a normalidade dos resíduos foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Entretanto, o teste F

da análise de variância não é seriamente afetado quando essas pressuposições são válidas aproximadamente.

5 Resultado

Indução do diabetes

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

A administração de Aloxana® na artéria auricular, em alguns casos, provocou ulcerações devido à toxicidade da droga. Todos os animais que receberam a administração de Aloxana tornaram-se diabéticos, com glicemia superior a 300mg/dL.

Controle Glicêmico

Os valores glicêmicos constam da Tabela 1. A análise dos mesmos demonstrou que os animais do Grupo D permaneceram diabéticos por todo o período experimental e

que os do Grupo DTI tiveram uma taxa de glicemia menor quando comparados aos do Grupo D.

Tabela 1 – Média dos níveis glicêmicos plasmáticos (mg/dL) para os Grupos C, D e DTI, de acordo com os períodos experimentais (semanas).

Período (semanas)	Níveis glicêmicos					
	C		D		DTI	
	mg/dL	SD	mg/dL	SD	mg/dL	SD
4	117,3	8,3	501,7	68,5	112,8	39,77
8	105,0	16,4	528,0	88,3	131,9	48,4
12	107,0	4,3	423,76	130,9	99,2	27,2

Administração de Insulina

A insulina administrada conseguiu diminuir os níveis glicêmicos dos animais do Grupo DTI (Tabela 1). Em alguns casos do Grupo DTI, houve crises hipoglicêmicas. Procurou-se corrigir essa alteração administrando glicose e diminuindo as doses de insulina empregadas posteriormente, acompanhando-se os níveis glicêmicos com exames laboratoriais.

Procedimento Cirúrgico

A região eleita para colocação dos implantes (metáfise tibial) mostrou ser indicada para esse tipo de estudo, uma vez que não houve problemas de fratura e todos os implantes apresentaram-se estáveis após a cirurgia de instalação.

ANÁLISE HISTOMÉTRICA (Figuras 4 a 21)

Extensão do contato osso/implante

Os valores da ECOI e considerados para o estudo proposto são dados no Anexo C. As médias e desvios padrão das porcentagens de extensão de contato osso/implante estão reunidos na Tabela 2, de acordo com o grupo de tratamento e o período de avaliação. Essas médias estão representadas no Gráfico 1, o qual auxilia na interpretação da análise estatística.

O sumário da análise de variância, apresentado no Anexo D, mostra que há tanto efeito de grupo como efeito de período de avaliação sobre a extensão linear óssea ($p<0,05$). Como não há efeito significativo da interação

(p>0,05), o efeito de período de avaliação e o efeito de grupos são independentes.

Aplicou-se o teste de Tukey para a comparação das médias duas a duas e o resultado está no Anexo E. São significativamente diferentes quaisquer duas médias para as quais o valor de probabilidade p é menor do que 0,05. Assim, não há evidência de que o grupo diabético diferiu do grupo tratado quanto à média de extensão linear, enquanto o grupo controle teve média significativamente maior em todos o períodos de avaliação. Nos dois primeiros períodos de avaliação, 4 e 8 semanas, não houve evidência de diferença de médias, mas esta aumentou significativamente depois de 12 semanas, independente de qual grupo.

Quanto às pressuposições da análise de variância, tem-se no rodapé do Anexo F que a normalidade dos resíduos é aceitável (p>0,05), mas a homogeneidade de variância somente seria aceitável em um nível de significância um pouco menor, como 1%. Então, essa pressuposição foi aceita como aproximada.

Tabela 2 - Médias e desvios padrão (DP) de porcentagem de contato osso/implante

Grupo		Semanas		
		4	8	12
C	Média	20,2	29,4	50,3
	Desvio padrão	11,9	2,9	9,3
D	Média	11,9	14,6	21,5
	Desvio padrão	9,4	10,9	3,0
DTI	Média	11,4	10,9	21,2
	Desvio padrão	7,6	4,9	2,3

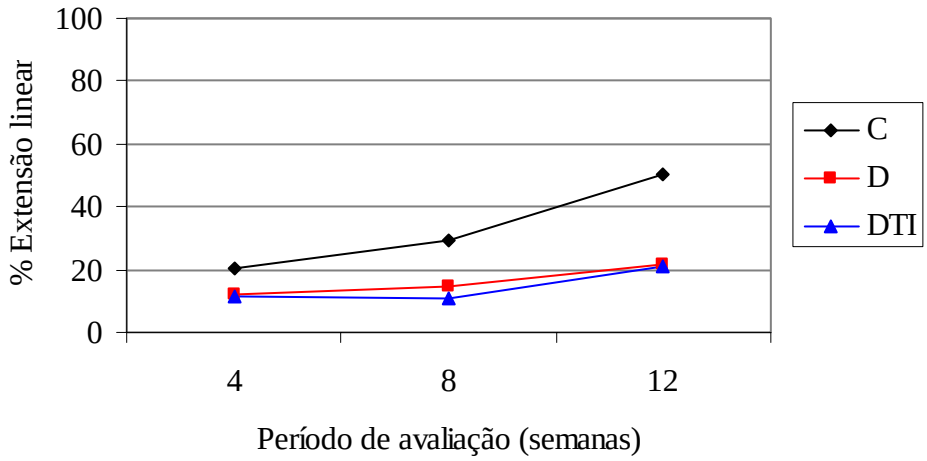


GRÁFICO 1. Representação gráfica das médias de % de contato osso/implante

Área óssea

Os valores de porcentagem de AO considerados para o estudo proposto são dados no Anexo C. As médias e desvios padrão das porcentagens de área óssea estão

reunidos na Tabela 3, de acordo com o grupo e o período de avaliação. Essas médias estão representadas no Gráfico 2 que, como destacado anteriormente, auxilia na interpretação da análise estatística.

O sumário da análise de variância é apresentado no Anexo F. Nota-se que, ao nível de 5%, somente há efeito significativo de período de avaliação ($p<0,05$). Entretanto, em um nível de significância pouquíssimo acima do nível adotado, haveria efeito significativo de grupo sobre a porcentagem de área. Novamente, como não há efeito significativo da interação ($p>0,05$), o efeito de período de avaliação e o efeito de grupos são independentes.

No Anexo G, são dados os valores de probabilidade p do teste de Tukey para a comparação das médias duas a duas. Há confirmação da possibilidade de não ter efeito de grupo. O efeito significativo de período de avaliação é explicado pelo fato de, em média, a porcentagem de área aumentar depois de 12 semanas. Portanto, os resultados são análogos aos obtidos para a porcentagem de extensão linear em relação aos períodos de tratamento. Aqui, no entanto, não se obteve nenhum p menor do que 0,01 e, então, as evidências não são tão fortes como no caso da extensão linear.

Quanto às pressuposições da análise de variância, tem-se no rodapé do Anexo F que a normalidade dos resíduos é aceitável (p>0,05), mas a homogeneidade de variância somente seria aceitável em um nível de significância um pouco menor, como 1%. Então, essa pressuposição foi aceita como aproximada.

TABELA 3 - Médias e desvios padrão (DP) de porcentagem de área óssea

Grupo		Semanas		
		4	8	12
C	Média	73,1	71,7	86,6
	Desvio padrão	5,5	6,5	0,9
D	Média	63,6	66,3	75,4
	Desvio padrão	9,9	15,2	2,9
DTI	Média	68,7	62,5	73,8
	Desvio padrão	6,7	11,8	11,4

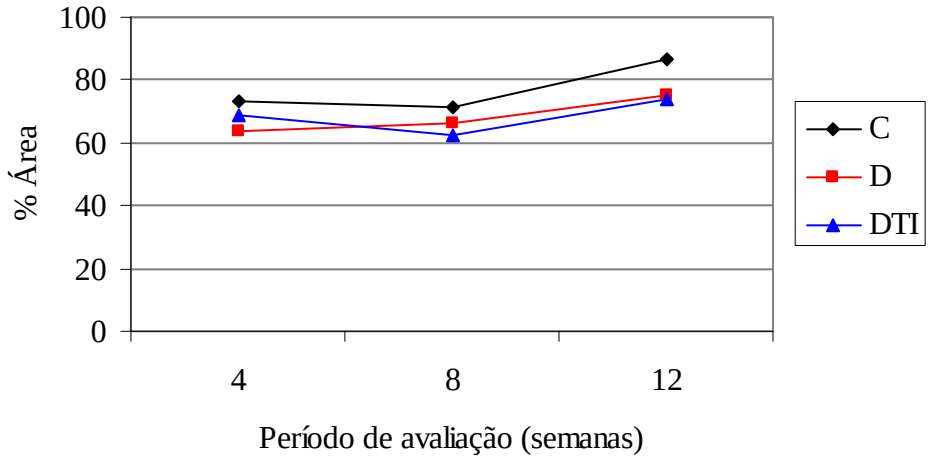


GRÁFICO 2 - Representação gráfica das médias de % de área óssea.

6 Discussão

Utilizamos coelhos (Nova Zelândia) como modelo experimental para a realização do presente trabalho, pela possibilidade de se trabalhar com um bom número de animais, serem de fácil manuseio, pelo seu porte, que permite que recebam implantes de comprimento e diâmetro compatíveis com os de uso clínico e serem animais muito utilizados em pesquisas que avaliam a osseointegração (JOHANSSON; ALBREKTSSON, 1987; SENNERBY et al., 1992). Como o diabetes é um distúrbio metabólico que provoca várias alterações no organismo de acordo com o período e a severidade, optamos pelo sacrifício dos animais nos períodos de 4, 8 e 12 semanas, com níveis iniciais de glicemia superior a 300 mg/dL.

Durante o experimento, a observação clínica revelou que a poliúria apresentada pelos animais diabéticos foi corrigida com administrações diárias de insulina, característica muita similar à do diabetes humano. Contudo, a área que recebeu os implantes mostrou boa cicatrização e ausência de fratura óssea nos três grupos experimentais.

O reparo ósseo em nosso modelo experimental tem semelhanças e diferenças quando comparado ao reparo na cavidade oral. Em primeiro lugar, a formação dessas estruturas ocorre por dois processos distintos: a formação dos ossos longos é endocondral e a formação da maxila e da mandíbula é intramembranosa (NEVINS et al.,1998). A formação do tecido ósseo ao redor dos IDO na cavidade bucal e dos parafusos de titânio utilizados para fins ortopédicos em ossos longos é a de reparo. Entendemos que os resultados obtidos em nossa investigação com os implantes instalados na metáfise tibial podem ser inferidos para os IDO.

A análise histométrica do contato osso/implante e a da área óssea formada entre as roscas do implante são usadas em muitos estudos em animais sadios ou comprometidos sistemicamente (CARLSON, 1988, 1989; JOHANSSON; ALBREKTSSON, 1987; NOCITI et al., 2002; REZENDE, 1991; SENNERBY et al., 1992; SIQUEIRA et al., 2003) para avaliar a osseointegração.

A análise dos resultados demonstrou que o Grupo C apresentou maior porcentagem de ECOI quando comparado aos Grupos D e DTI e que estes não apresentaram diferenças entre si independentemente do período avaliado. A porcentagem de ECOI foi estatisticamente diferente nos

períodos de 4 para 12 e de 8 para 12 semanas independente do grupo.

A porcentagem de AO não foi estatisticamente diferente nos três grupos. Nos diferentes períodos, os Grupos C, D e DTI apresentaram diferenças significantes de 4 para 12 e de 8 para 12, mas não de 4 para 8 semanas.

Esse efeito deletério observado nos animais diabéticos pode ter ocorrido porque o *Diabetes Mellitus* prejudica a reparação óssea (DEVLIN et al., 1996; DIXIT; EKSTRON, 1987; TYNDALL et al., 2003), promovendo inibição da formação de matriz óssea (SPANHEIMER et al., 1988); alterando a síntese protéica (GRANDINI et al., 1990); aumentando o tempo necessário para mineralização do osteóide (FOLLAK et al., 2004b); reduzindo o *turnover* ósseo (SHYNG et al., 2001); diminuindo a expressão dos fatores de transcrição que regulam a diferenciação osteoblástica (LU et al., 2003), o número de osteoblastos e osteoclastos (TYNDALL et al., 2003); produzindo alterações metabólicas (DIXIT; EKSTRON, 1987) e provocando redução na produção de colágeno (DEVLIN et al., 1996; GOOCH et al., 2000; SPANHEIMER et al., 1988) e osteocalcina (LU et al., 2003).

Tais alterações adquirem maior severidade com o passar do tempo, talvez pelo acúmulo das AGEs (SANTANA et al., 2003). A administração de insulina restaurando os níveis

glicêmicos corrigiu algumas dessas alterações em vários trabalhos da literatura que avaliaram o reparo ósseo sem a instalação de IDO (BEAM et al., 2002; DEVLIN et al., 1996; FOLLAK et al., 2004b; SHYNG et al., 2001).

Em nosso estudo, a administração de insulina diminuiu os níveis glicêmicos, como pode ser observado na Tabela 1. Nesta investigação, a ausência de correção dos valores da ECOI observados no Grupo DTI pode ser correlacionada, em parte, aos resultados obtidos por Fiorellini et al. (1999). Embora estes autores tenham observado que o tratamento insulínico normalizou alguns fatores como, por exemplo, a densidade óssea, o contato osso/implante ainda permaneceu menor no grupo que alcançou o controle glicêmico por meio da administração de insulina em relação aos animais sadios. Também não encontramos as correções na retenção de implantes no teste de torque reverso em animais diabéticos que receberam o tratamento insulínico (MARGONAR et al., 2003). Esses efeitos indesejáveis em outros trabalhos também não foram corrigidos parcial ou totalmente pela administração de insulina até o final do experimento (DIXIT; EKSTRON, 1987; GRANDINI et al., 1990).

A ECOI no Grupo DTI foi semelhante à do Grupo D; portanto, a menor taxa glicêmica obtida no Grupo DTI não restaurou os valores da ECOI quando comparados aos do

Grupo C. Por outro lado, Siqueira et al. (2003) verificaram que a formação óssea foi comprometida pelo diabetes, sendo corrigida parcialmente pela administração de insulina. Investigações evidenciam que a qualidade óssea no leito receptor exerce uma importante influência sobre o reparo ósseo, pois Fiorellini et al. (1999); Giglio et al. (2000) e Takeshita et al. (1997, 1998) encontraram reparo ósseo semelhante nos animais diabéticos e sadios em áreas de boa qualidade. Follak et al. (2004a) demonstraram bom reparo ósseo em defeitos pequenos criados em animais diabéticos, porém um pobre reparo em defeitos maiores sugerindo que o tamanho da área a ser reparada deve ser levado em consideração.

Em relação à área óssea, a literatura demonstra resultados controversos. A formação óssea foi prejudicada nos animais diabéticos quando comparados aos sadios nos estudos de Takeshita et al. (1997, 1998) e Gerritsen et al. (2000). Já no estudo de Nevins et al. (1998), foram observados resultados semelhantes para a área óssea e, no estudo de McCracken et al. (2000), os valores obtidos foram maiores nos animais diabéticos comparados aos controle. Contudo, no estudo de Giglio et al. (2000), foram maiores aos 14 dias e menores aos 28 dias quando comparados a animais sadios. Na investigação de Fiorellini et al. (1999), a área

óssea formada foi superior nos animais tratados com insulina quando comparados aos sadios. Todavia, Siqueira et al. (2003) encontraram resultados similares com relação a formação óssea ao redor dos implantes em animais tratados com insulina quando comparados aos sadios.

Gerritsen et al. (2000) estudaram implantes instalados em coelhos diabéticos com taxas glicêmicas em torno de 180 mg/dL, enquanto no presente estudo consideramos diabéticos os animais com glicemia superior a 300 mg/dL. Os autores induziram o diabetes com Aloxana®, instalaram implantes transepiteliais nas tíbias dos animais e, avaliando seus resultados aos 5 meses de pós-operatório, observaram a resposta tecidual em nível clínico, radiográfico e histológico. Na análise histológica, os resultados analisados por esses autores não mostraram diferenças na cicatrização dos tecidos moles entre os grupos de animais controle e diabéticos. Observaram osso cortical em contato com a superfície dos implantes em ambos os grupos. Entretanto, é possível que os níveis mais altos de glicemia que obtivemos em nosso estudo tenham refletido uma maior gravidade do diabetes experimental, provocando alterações mais severas sobre o processo de osseointegração, tendo em vista que várias pesquisas correlacionaram a severidade das alterações no reparo ósseo com valores glicêmicos superiores. Outro

fator importante a ser considerado é que Gerritsen et al. (2000) relataram uma variação muito grande nos resultados da análise realizada por toda a extensão do implante. No presente trabalho, a análise foi realizada na segunda rosca de cada implante pelo fato de a mesma nunca se encontrar no espaço medular ósseo, diminuindo assim a variabilidade dos resultados, sendo uma sugestão para futuras avaliações.

Os resultados da nossa investigação concordam com os da literatura consultada: Iyama et al. (1997); Giglio et al.(2000); McCracken et al.(2000); Nevins et al. (1998); Siqueira et al.(2003) e Takeshita et al. (1997,1998). Todas essas investigações indicaram que uma taxa elevada de glicose sanguínea apresenta um efeito negativo sobre a osseointegração.

É provável que esses valores da ECOI promovam maior retenção do implante no grupo controle, o que corrobora com os resultados do torque reverso (MARGONAR et al., 2003). O diabetes influenciou negativamente a retenção dos implantes, e o tratamento insulínico não foi capaz de corrigi-lo.

A resistência dos IDO ao torque de remoção pode ser correlacionada ao contato do tecido ósseo com o implante e ao grau de mineralização. Vários estudos mostraram que os valores de torque reverso aumentam nos maiores períodos e

que, quanto maior o contato osso/implante, maior a resistência ao torque reverso. (CARLSON et al., 1988; JOHANSSON et al., 1991; SENNERBY et al., 1992)

Portanto, o diabetes pode ter prejudicado a mineralização e a resistência óssea comprometendo a retenção dos implantes. Assim, uma possível correlação poderia ser sugerida, no presente estudo, entre a formação óssea ao redor dos implantes e a resistência ao torque reverso nos animais sadios (MARGONAR et al., 2003), já que o diabetes compromete a resistência óssea em área reparacional, como visto em vários estudos (FOLLAK et al., 2004b; FUNK et al., 2000).

No homem, avaliações longitudinais realizadas em pacientes diabéticos controlados que receberam IDO mostraram resultados semelhantes aos encontrados em pacientes sadios. Contudo, a maior parte desses estudos foram realizados em pacientes que receberam implantes entre os forames mental, área de maior condensação óssea (ABDULWASSIE; DHANRAJANI, 2002; BALSHI; WOLFINGER, 1999; FARZAD et al., 2002; GARRET et al., 1998; KAPUR et al., 1998, 1999; OLSON et al., 2000; PELED et al., 2003; SHERNOFF et al.,1994).

Variáveis como travamento inicial, altura do implante, diâmetro, tratamento de superfície, qualidade óssea,

local do implante, entre outros, independente da maxila ou mandíbula serem áreas receptoras, devem ser consideradas na análise de resultados clínicos.

A procura pela redução dos efeitos deletérios do diabetes sobre a osseointegração dos IDO é importante. Assim, pesquisas sobre a redução desses efeitos sobre a osseointegração dos IDO são necessárias. Projetos futuros poderão avaliar o comportamento ósseo do diabetes após a osseointegração e a associação da insulinoterapia com materiais que auxiliem a neoformação óssea e a mineralização.

7 Conclusão

A metodologia empregada permite concluir que:

- o Grupo C apresentou contato osso-implante maior que os Grupos D e DTI e que estes não diferiram quanto a extensão de contato osso-implante;
- o tratamento insulínico não foi capaz de equiparar o contato osso-implante aos animais sadios;
- o diabetes diminuiu o contato osso implante nos três períodos experimentais.
- Não houve diferença entre os grupos para a área óssea

8 Referências *

ABDULWASSIE, H.; DHANRAJANI, P. J. Diabetes Mellitus and dental implants: a clinical study. **Implant Dent**., Baltimore, v. 11, n. 1, p. 83-85, 2002.

ACADEMY REPORTS. Position paper: Diabetes and periodontal diseases. **J. Periodontol.,** Chicago, v. 71, n. 4, p. 664-678, 2000.

ADELL, R. et al. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. **Int. J. Oral Surg**., Copenhagem, v. 10, n. 6, p. 387-416, Dec. 1981.

ADELL, R. et al. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Carol Stream, v. 5, n.4, p. 347-359, Winter 1990.

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – **NBR 6023**: informação e documentação – referências – elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, 2002.

ASKARY, A. S.; MEFFERT, R. M.; GRIFFIN, T. Why do dental implants fail? Part I. **Implant Dent**., Baltimore, v. 8, n. 2, p. 173-185, 1999.

BALSHI, T. J.; WOLFINGER, G. J. Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. **Implant Dent**., Baltimore, v. 8, n. 4, p. 355-359, 1999.

BEAM, H. A.; PARSONS, J. R.; LIN, S. S. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. **J. Orthop. Res**., New York, v. 20, n. 6, p. 1210-1216, Bov. 2002.

BLANCHAERT, R. H. Implants in the medically challenged patient. **Dent. Clin. North Am**., Philadelphia, v. 42, n. 1, p. 35-45, Jan. 1998.

BRÄNEMARK, P. I. et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg**., Stockholm, v. 16, suppl., p. 1-132, 1977.

CARLSSON, L. et al. Removal torques for polished and rough titanium implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Carol Stream, v. 3, n. 1, p. 21-24, Spring 1988.

CARLSSON, L. V.; ALBREKTSSON, T.; BERMAN, C. Bone response to plasma-cleaned titanium implants. **Int.J.Oral Maxillofac.Implant** , Carol Stream, v. 4, n.3, p. 199-204, Fall 1989.

CÉSAR-NETO, J. B. et al. A comparative study on the effect of nicotine administration and cigarette smoke inhalation on bone healing around titanium implants. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 74, n. 10, p. 1454-1459, Oct. 2003.

CIANCIOLA, L. J. et al. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). **J. Am. Dent. Assoc**., Chicago, v. 104, n. 5, p. 653-60, May 1982.

DEVLIN, H.; GARLAND, H.; SLOAN, P. Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. **J.Oral Maxillofac Surg**., Philadelphia, v. 54, n. 9, p. 1087-1091, Sept. 1996.

DIXIT, P. K.; EKSTROM, R. A. Retardation of bone fracture healing in experimental diabetes. **Indian J. Med. Res**., New Delhi, v. 85, p. 426-435, Apr. 1987.

DONATH, K.; BREUNER, G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The sage schliff (sawing and guinding technique). **J. Oral Pathol**., Copenhagem, v. 11, n.4, p. 318-326, Aug. 1982.

DUARTE, P.M. et al. Effect of estrogen and calcitonin therapies on bone density in a lateral area adjacent to implants placed in the tibiae of ovariectomized rats. **J. Periodontol.,** Chicago, v. 74, n. 11, p. 1618-1624, Nov. 2003.

THE EXPERT committee on the Diagnosis and Classfication of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** , NewYork, v. 23, n.1, suppl., p. S4-S19, 2000.

FARZAD, P.; ANDERSSON, L.; NYBERG, J. Dental implant treatment in diabetic patients. **Implant Dent**., Baltimore, v. 11, n. 3, p. 262-267, 2002.

FIORELLINI, J. P.; NEVINS, M. L. Dental implant considerations in the diabetic patient. **Periodontol. 2000,** Munksgaard, v. 23, p. 73-77, June 2000.

FIORELLINI, J. P. et al. The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. **Clin. Oral Implants Res.,** Copenhagem, v. 10, n.5, p. 362-368, Oct. 1999.

FOLLAK, N. et al. Histomorphometric evaluation of the influence of the diabetic metabolic state on bone defect healing depending on the defect size in spontaneously diabetic BB/OK rats. **Bone**, Elmsford, v. 35, n.1, p. 144-152, July 2004a.

FOLLAK, N. et al. Improving metabolic control reverses the histomorphometric and biomechanical abnormalities of an experimentally induced bone defect in spontaneously diabetic rats. **Calcif. Tissue Int**., New York, v. 74, n. 6, p. 551-560, June 2004b.

FUNK, J. R. et al. Biomechanical evaluation of early fracture healing in normal and diabetic rats. **J. Orthop.Res**., New York, v. 18, n. 1, p. 126-132, Jan. 2000.

GARRETT, N. R. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetic patients. Part II. Comparisons of masticatory performance. **J. Prosthet. Dent.,** St. Louis, v. 79, n. 6, p. 632-640, June 1998.

GERRITSEN, M.; LUTTERMAN, J. A.; JANSEN, J. A. Wound healing around bone-anchored percutaneous devices in experimental *diabetes mellitus*. **J. Biomed. Mater. Res.,** New York, v. 53, n. 6, p. 702-709, 2000.

GIGLIO, M. J. et al. Histomorphometric study of bone healing around laminar implants in experimental diabetes. **Implant Dent.,** Baltimore, v. 9, n.2, p. 143-149, 2000.

GOOCH, H. L. et al. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. **Connect Tissue Res.,** London, v. 41, n. 2, p. 81-91, 2000.

GRANDINI, S. A. et al. Protein synthesis in wound after tooth extraction in pancreatectomized diabetic rats. **Braz. Dent. J.,** Ribeirão Preto, v. 1, n. 1, p. 25-30, 1990.

IYAMA, S. et al. A study of the regional distribution of bone formed around hydroxyapatite implants in the tibiae of streptozotocin-induced diabetc rats using multiple fluorescent labeling and confocal laser scanning microscopy. **J. Periodontol.,** Chicago, v. 68, n. 12, p. 1169-1175, Dec. 1997.

JOHANSSON, C.; ALBREKTSSON, T. Integration of screw implants in the rabbit. A 1-year follow-up of removal torque of titanium implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Carol Stream, v. 2, n. 2, p. 69-75, Spring 1987.

JOHANSSON, C. B.; SENNERBY, L.; ALBREKTSSON, T. A Removal Torque and Histomorphometric Study of Bone Tissue Reactions to Commercially Pure Titanium and Vitallium® Implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Carol Stream, v. 6, n. 4, p. 437-441, Winter 1991.

KAPUR, K. K. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetic patients. Part I: Methodology and clinical outcomes. **J. Prosthet. Dent.,** St. Louis, v. 79, n. 5, p. 555-569, May 1998.

KAPUR, K. K. et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy of mandibular implant-supported overdentures and conventional dentures in diabetic patients. Part III. Comparisons of patient satisfaction. **J. Prosthet. Dent.,** St. Louis, v. 82, n.4, p. 416-427, Oct. 1999.

LEKHOLM, U. et al. Osseointegrated implants in the treatment of partially edentulous jaws: a prospective 5-year multicenter study. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Carol Stream, v. 9, p. 627-635, 1994.

LU, H. et al. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. **Endocrinology**, Springfield, v. 144, n. 1, p. 346-352, Jan. 2003.

MARGONAR, R. et al. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. **Implant Dent**., Baltimore, v. 12, n. 4, p. 333-339, 2003.

McCRACKEN, M. et al. Bone response to titanium alloy implants placed in diabetic rats. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Carol Stream, v. 15, n. 3, p. 345-354, May/June 2000.

NEVINS, M.; LANGER, B. The successful application of osseointegrated implants to the posterior jaw: a long-term retrospective study. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants,** Carol Stream, v. 8, n.4, p. 428-432, 1993.

NEVINS, M. L. et al. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Carol Stream, v. 13, n. 5, p. 620-629, Sept./Oct. 1998.

NOCITI JUNIOR, F. H. et al. Intermittent cigarette smoke inhalation may affect bone volume around titanium implants in rats. **J. Periodontal.**, Chicago, v. 73, n. 9, p. 982-987, Sept. 2002.

OLSON, J. W. et al. Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Carol Stream, v. 15, n. 6, p. 811-818, Nov./Dec. 2000.

PELED, M. et al. Dental implants in patients with type 2 diabetes mellitus: a clinical study. **Implant Dent**., Baltimore, v.12, n. 2, p. 116-122, 2003.

PILATTI, G.L. et al. Avaliação dos parâmetros clínicos da doença periodontal em pacientes diabéticos não insulino-dependentes submetidos a tratamento periodontal não-cirúrgico. **Rev. Paul. Odontol**., São Paulo, v. 19,n. 6, p. 8-12, 1997.

QUESENBERRY, K. E. Coelhos. In: BIRCHARD, S. J., SHERDING, R. G. **Manual Saunders. Clínica de pequenos animais.** São Paulo: Editora Roca, 1998. cap. 9, p. 1503-1522.

REZENDE, M. L. R. **Reações a curto prazo do tecido ósseo da tíbia de coelhos à implantação de parafusos de titânio comercialmente puro**. 1991. 152 f. Tese (Doutorado em Periodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, Bauru, 1991.

SAKAKURA,C. E. et al. Influence of Cyclosporin A therapy on bone healing around titanium implants: a histometric and biomechanic study in rabbits. **J. Periodontol**., Chicago, v. 74, n. 7, p. 976-981, July 2003.

SANTANA, R. B. et al. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. **Diabetes**, New York, v. 52, n. 6, p. 1502-1510, June 2003.

SCHWARTZ, A.V. Diabetes mellitus: does it affect bone? **Calcif. Tissue Int.,** New York, v. 73, n. 6, p. 515-519, Dec. 2003.

SENNERBY, L., THOMSEN, P., ERICSON, L. E. A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants,** Carol Stream, v. 7, n. 1, p. 62-71, Spring 1992.

SHERNOFF, A. F., COLWELL, J. A., BINGHAM, S. F. Implants for type II diabetic patients: interim report. **Implant Dent.,** Baltimore, v. 3, n.3, p. 183-185, Fall 1994.

SHYNG, Y. C., DELVIN, H., SLOAN, P. The effect of streptozotocin-induced experimental diabetes mellitus on calvarial defect healing and bone turnover in the rat. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, Copenhagem, v. 30,n. 1, p. 70-74, Feb. 2001.

SIQUEIRA, J. T. et al. Bone formation around titanium implants in the rat tíbia: role of insulin. **Implant. Dent.,** Baltimore, v. 12, n.3, p. 242-251, 2003.

SPANHEIMER, R. G.; UMPIERREZ, G. E.; STUMPF, V. Decreased collagen production in diabetic rats. **Diabetes**, New York, v. 37, n. 4, p. 371-376, Apr. 1988.

TAKESHITA, F. et al. The effects of diabetes on the interface between hydroxyapatite implants and bone in rat tibia. **J. Periodontol.**, Chicago, v.68, n. 2, p.180-185, Feb. 1997.

TAKESHITA, F. et al. Uncontrolled diabetes hinders bone formation around titanium implants in rat tibiae. A light and fluorescence microscopy, and image processing study. **J. Periodontol.,** Chicago, v.69, n. 3, p.314-320, Mar. 1998.

TYNDALL, W. A. et al. Decreased platelet derived growth factor expression during fracture healing in diabetic animals. **Clin. Orthop. Relat. Res.,** Philadelphia, n. 408, p. 319-330, Mar. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes mellitus, n. 138, April 2002. < Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/em/ > Acesso em: 15 abr. 2005.

ZOFKOVÁ, I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor-I with respect to bone metabolism. **Physiol Res.,** Bethesda, v. 52, n. 6, p. 657-679, 2003.

ANEXOS

ANEXO A

ANEXO A - Peso, glicemia e período de sacrifício dos animais do Grupo D

Coelho	Peso I. (g)	Peso. F.(g)	Glicemia inicial	Glicemia 7 dias	Glicemia 14 dias	Glicemia/ Óbito 28 dias	Glicemia 42 dias	Glicemia/ Óbito 56 dias	Glicemia 70 dias	Glicemia/ Óbito 84 dias
33	2200	2500	530	500	515	600	-	-	-	-
57	2200	2450	650	0	0	575	-	-	-	-
54	3100	3500	460	446	400	470	-	-	-	-
63	3300	3600	450	405	570	515	-	-	-	-
66	2100	2450	525	459	0	460	-	-	-	-
22	2650	2600	425	495	460	575	655	560	-	-
41	2100	2300	650	425	350	0	0	625	-	-
75	2100	2800	586	518	600	450	535	539	-	-
01	2900	3700	370	365	240	186	250	134	0	0
03	2450	3250	364	411	560	570	590	0	0	510
10	2930	2900	366	530	640	575	580	0	0	565
17	2800	3500	417	465	442	420	320	328	315	215

* Valor 0 corresponde à impossibilidade de realização do exame por problemas técnicos durante a coleta (hemólise, volume insuficiente e outros)

ANEXO B

ANEXO B - Peso, glicemia e período de sacrifício dos animais do Grupo DTI

Coelho	Peso I.(g)	Peso. F(g).	Glicemia inicial	Glicemia 7 dias	Glicemia 14 dias	Glicemia/ Óbito 28 dias	Glicemia 42 dias	Glicemia/ Óbito 56 dias	Glicemia 70 dias	Glicemia/ Óbito) 84 dias
34	2600	3400	405	81	135	97	-	-	-	-
37	2700	3500	540	115	0	168	-	-	-	-
38	2100	3150	590	84	0	95	-	-	-	-
51	2390	2400	570	174	129	158	-	-	-	-
52	3500	4000	570	174	119	70	-	-	-	-
55	3800	4100	570	82	64	60	-	-	-	-
31	2350	2900	530	106	140	122	188	188	-	-
35	2600	3240	685	133	137	385	207	177	-	-
07	2400	3200	530	111	370	62	91	53	-	-
13	2600	3400	460	355	87	83	64	78	107	81
18	2730	3730	470	177	53	57	84	67	68	92
19	2680	2720	329	58	83	45	57	125	138	128

* Valor 0 corresponde à impossibilidade de realização do exame por problemas técnicos durante a coleta (hemólise, volume insuficiente e outros)

ANEXO C

ANEXO C - Porcentagens de área óssea e de contato osso/implante representando uma média para as roscas 2 de cada coelho.

Grupo	Período (semanas)	% de área óssea	% de contato osso/implante
C	4	78,6	33,7
		73,0	11,2
		67,6	15,7
	8	64,2	29,8
		76,3	26,2
		74,5	32,0
	12	85,6	41,0
		87,3	50,3
		87,0	59,6
D	4	70,1	16,8
		52,8	25,5
		52,8	7,7
		72,5	8,7
		69,8	0,9
	8	48,9	27,1
		73,4	9,2
		76,7	7,3
	12	72,2	23,9
		79,3	17,2
		75,3	23,2
		74,7	21,7
DTI	4	73,2	20,0
		55,9	14,5
		76,1	16,1
		70,4	2,5
		65,3	3,6
		66,9	4,7
		72,8	18,6
	8	51,4	14,9
		74,8	5,4
		61,2	12,4
	12	78,8	22,6
		81,8	18,5
		60,8	22,4

ANEXO D

ANEXO D - Sumário da análise de variância para avaliar os efeitos de grupo e período de avaliação sobre a % de extensão de contato osso-implante

Efeito	Graus de liberdade	Média quadrática	F	p	
Grupo	2	1053,08	17,57	<0,001	*
Período	2	800,36	13,36	<0,001	*
Grupo*Período	4	121,72	2,03	0,121	
Resíduo	25	59,93			

Homogeneidade de variâncias: p= 0,029 (Levene)
Normalidade de resíduo: p= 0,251 (Shapiro-Wilk)
* significativo ao nível de 5%

ANEXO E

ANEXO E - Valores de probabilidade p obtidos pelo teste de Tukey para comparação de médias de % de extensão de contato osso-implante

Comparações entre Grupos	p		Comparações entre períodos	p	
Controle x Diabético	<0,001	*	4 x 8	0,304	
Controle x Tratado	<0,001	*	4 x 12	<0,001	*
Diabético x Tratado	0,765		8 x 12	0,008	*

* significativo ao nível de 5%

ANEXO F

ANEXO F - Sumário da análise de variância para avaliar os efeitos de grupo e período de avaliação sobre a % de área óssea.

Efeito	Graus de liberdade	Média quadrática	F	p	
Grupo	2	246,30	3,35	0,051	
Período	2	405,24	5,52	0,010	*
Grupo*Período	4	32,32	0,44	0,778	
Resíduo	25	73,44			

Homogeneidade de variâncias: p= 0,010 (Levene)
Normalidade de resíduo: p= 0,122 (Shapiro-Wilk)
* significativo ao nível de 5%

ANEXO G

ANEXO G - Valores de probabilidade p obtidos pelo teste de Tukey para comparação de médias de % de área.

Comparações entre grupos	p	Comparações entre períodos	p
Controle x Diabético	0,090	4 x 8	0,964
Controle x Tratado	0,099	4 x 12	0,031 *
Diabético x Tratado	0,998	8 x 12	0,023 *

* significativo ao nível de 5%

MARGONAR, R. **Influência do Diabetes Mellitus e da insulinoterapia sobre a osseointegração: avaliação histométrica em tíbia de coelhos**. 2005. 102 f. Tese (Doutorado em Periodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2005.

RESUMO

A indicação de implantes dentais osseointegráveis para pacientes com comprometimento sistêmico como o *Diabetes Mellitus* permanece controversa. O objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de parâmetros histométricos, a influência do *Diabetes Mellitus* e da insulinoterapia sobre a osseointegração. Foram utilizados 34 coelhos adultos da raça Nova Zelândia, os quais foram divididos nos seguintes grupos: grupo controle (C), grupo diabético induzido (D) e grupo diabético tratado com insulina (DTI). A indução do diabetes foi realizada por administração de Aloxana (115 mg/kg). Os coelhos do grupo DTI receberam tratamento com injeção subcutânea de insulina (10 U/ dia) e os demais receberam solução salina (0,9%) pela mesma via. Cada animal recebeu dois implantes para análise histométrica. Após 4, 8 e 12 semanas, os animais foram sacrificados e as peças reduzidas para processamento histológico. Os três grupos não apresentaram diferenças em relação a área óssea (AO). Entretanto, o Grupo C apresentou maior extensão de contato osso/implante (ECOI) nos três períodos experimentais $P<0,001$ e os Grupos D e DTI não mostraram diferenças estatística em relação a ECOI $P= 0,75$. Assim, pode-se concluir que o *Diabettes Mellitus* influenciou negativamente a osseointegração de implantes colocados em tíbias de coelhos e a insulinoterapia não alterou este efeito.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus*; insulina; implante dentário; titânio; osseointegração.

MARGONAR, R. **Influence of Diabetes Mellitus and insulin therapy on osseointegration: histometric analysis in the tibia of rabbits**. 2005. 102 f. Tese (Doutorado em Periodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2005.

ABSTRACT

The indication for the placement of osseointegrated dental implants in patients with systemic illness, like diabetes, remains controversial. The purpose of this study was to evaluate, through the histrometric parameters , the influence of *Diabetes Mellitus* and its treatment with insulin, on osseointegration around implants. Thirty four New Zealand adult rabbits were separated in 3 groups: control group (C), diabetes group (D) and insulin treatment diabetes group (DTI). Aloxana (115mg/kg) was used in diabetes induction. The DTI group received treatment with insulin (10 U/ day) and the others received saline solution (0,9%). After 1 week, implants were placed bilaterally in the tibiae of rabbits. After 4, 8 and 12 weeks, the animals were sacrificed and the implants were analyzed. The bone area didn't´ show statistically greater values to the D, C e DTI groups. The C group showed statistically greater values bone contact with the surface implant than D and DTI groups in all periods ($p<0,001$). The groups D and DTI didn't showed any significant differences between each other in any period evaluated for bone implant contact ($p=0,765$). Thus, it may be concluded that *Diabettes Mellitus* can negatively influence the osseointegration around implants in tibiae of rabbits and insulin therapy did not altered this effect.

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

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo