

FACSETE

THALES AFONSO PINHEIRO FLORES

A INFLUÊNCIA DA DIABETES NA OSSEOINTEGRAÇÃO

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2016

THALES AFONSO PINHEIRO FLORES

A INFLUÊNCIA DA DIABETES NA OSSEOINTEGRAÇÃO

Monografia apresentada ao curso de
Especialização *Lato Sensu* da
FACSETE, como requisito parcial para
conclusão do Curso em Implantodontia

Área de concentração: Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Idelmo Rangel G.
Junior

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2016

Flores, Thales Afonso Pinheiro.

A influência da diabetes na osseointegração / Thales Afonso
Pinheiro Flores, 2016

34 f.; il

Orientador: Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Junior

Monografia (Especialização) – Faculdade de Tecnologia de
Sete Lagoas, 2016

1. Implantes dentais. 2. *Diabetes mellitus*.

I. Título

II. Idelmo Rangel Garcia Junior

FACSET

Monografia intitulada ***"A influência da diabetes na osseointegração"***
de autoria do aluno Thales Afonso Pinheiro Flores, aprovada pela banca examinadora
constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Junior
FACSET - Orientador

Prof. Esp. Antônio Carlos Francisco
FACSET

Profa. Esp. Clarissa Estefani Segato
FACSET

São José do Rio Preto, 04 de Agosto de 2016

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, toda honra e glória seja dada a Deus, agradeço a Ele todos os dias, pelo fato de eu poder viver. Grato serei eternamente a Deus.

Ao meu pai Alcides e minha mãe Marcia Flores, pelo apoio e auxílio nos momentos difíceis, por desde sempre estarem comigo me apoiando e incentivando em minhas escolhas, e também me aconselhando com sabedoria, palavras me faltam para descrever o quanto amor e gratidão tenho por vocês... Amo muito vocês!!!

Ao meu irmão Samuel, companheiro para qualquer hora, que muitas vezes me dá força, me anima e me ajuda quando não estou bem, estamos juntos!!!

A minha namorada Cássia, que sempre me compreendeu e não hesitou em me apoiar nessa jornada.

Agradeço aos meus professores pelo tempo dedicado ao ensino, pela paciência que tiveram comigo. Obrigado.

Aos meus colegas de turma, pelos momentos importantes de aprendizado juntos. E a todos, que direta e indiretamente contribuíram para realização deste.

Dedico a Deus, Senhor absoluto da minha vida, que esteve presente em todos os momentos desta caminhada, do início até a concretização deste sonho. Obrigada pela dádiva desta conquista. Aos meus avós Simeão (in memoriam) e Antonia Flores, Valdemir e Adalva Pinheiro. E também meus pastores Edson e Marcia Costa, vocês serão sempre exemplos a ser seguidos em minha vida. Amo vocês!

RESUMO

Este estudo teve como objetivo analisar através de revisão na literatura os efeitos do *diabetes mellitus* na osseointegração de implantes dentais no que concerne às alterações teciduais, contraindicações e os novos tratamentos visando o aprimoramento das técnicas de implantodontia em pacientes diabéticos. Embora a ocorrência deste distúrbio metabólico afete negativamente a biologia do tecido ósseo, cause complicações microvasculares e prejudique a resposta inflamatória na cavidade oral, não há contraindicações da realização de implantes em indivíduos diabéticos desde que haja controle glicêmico adequado anterior e posteriormente à realização da cirurgia. O uso de antibióticos associados a uma dieta balanceada também têm sido recomendados. O sucesso dos implantes dentais em indivíduos diabéticos é de suma importância, pois melhora o padrão nutricional comprometido desses indivíduos, e devolve a função mastigatória, com a reabilitação através dos implantes osseointegrados.

Palavras-chave: implantes dentais, *diabetes mellitus*, osseointegração

ABSTRACT

This study aimed to analyze through literature revision the effects of diabetes on osseointegration of dental implants regarding the tissue alterations, contraindications and the new approach for the improvement of the implantology in diabetic patients. Although the occurrence of this metabolic disturbance negatively affects the bone tissue biology, provokes microvascular complications and impairs the inflammatory response in oral cavity, there are no contraindications for the dental implants in diabetic individuals when the glycemic control prior and after the surgery is performed. The use of antibiotics associated to a balanced diet is also recommended. The dental implants success in diabetic patients is relevant because it ameliorates the compromised nutritional status of these people, and retur a mastigatory function with the rehabilitation through the osseointegrated implants

Keywords: dental implants, *diabetes mellitus*, osseointegration

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO.....	10
II. REVISÃO DA LITERATURA	12
III. DISCUSSÃO.....	18
IV. CONCLUSÃO.....	25
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

I. INTRODUÇÃO

O estudo da implantodontia foi iniciado nos anos 60 por Branemark et al. (1987), o qual realizava investigações sobre microcirculação em reparação óssea e constatou que era possível uma ancoragem óssea direta e consistente entre a câmara de titânio em tíbias de coelho. A osseointegração proporcionou uma grande evolução na maneira pela qual os pacientes edêntulos são tratados.

Na Odontologia tradicional, quanto mais edêntulo for o paciente, mais difícil é a restauração funcional e estrutural completa. A descoberta da osseointegração veio suprir essa lacuna, tornando-se uma alternativa terapêutica importante nas últimas décadas. (Carvalho et al., 2006). Trata-se de mais uma subárea da Odontologia que busca promover a correta reabilitação das funções mastigatórias, prevenindo, assim, problemas como possíveis hiperplasias gengivais traumáticas, provocadas por próteses mal adaptadas ou sem estabilidade, que podem evoluir para processos cancerígenos e/ou não permitir uma alimentação adequada, devido ao desconforto ou dores bucais durante os atos mastigatórios, podendo promover o desestímulo para correta nutrição dos indivíduos edêntulos (Formighieri e Salvi, 2010).

A condição inicial estabelecida era instalação de implantes em dois estágios cirúrgicos, nos quais os implantes permaneciam submersos por alguns meses, seguindo-se então a instalação da prótese, a fim de evitar carga precoce e movimentação sutil do implante. Posteriormente, surgiu a alternativa da instalação de implantes que se chamou de carga imediata, uma técnica que preconiza uma prótese total ou parcial instalada algumas horas após o procedimento cirúrgico. Essa técnica permite a redução de etapas da colocação da prótese, reduzindo o tempo de espera e devolvendo rapidamente a função mastigatória e estética. (Youssef et al., 2009).

A aplicabilidade e previsibilidade dos implantes ósseo integrados em pacientes saudáveis têm sido estudadas extensivamente (Adell et al., 1981; 1990; Lekholm et al., 1994), exibindo taxas de sucesso de 78% a 97% ao longo de até 15 anos de acompanhamento. No planejamento correto da cirurgia de implantes deve-se obter o máximo de informação sobre o paciente, seja de origem sistêmica ou local, a fim de ter sucesso na cirurgia (Carúla, 2000). O *diabetes mellitus* é um fator a ser analisado na

sobrevida dos implantes dentários, trata-se, portanto de um problema de saúde pública mundial por sua magnitude, risco e dificuldades no seu controle. Devido à ausência ou defeitos na ação da insulina, os altos níveis glicêmicos no sangue afetam o metabolismo de proteínas, retardam a cicatrização de tecidos moles e reparação de fraturas ósseas bem como interferem na regeneração nervosa e angiogênese (Cardoso et al., 2006). 90% dos pacientes adquirem diabetes depois dos 40 anos, uma vez que o implantodontista trata de pacientes em sua maioria com idade acima de 40 anos, mais de 5% em média dos pacientes apresentam diabetes (Youssef et al., 2009). Desse modo, devem-se compreender os efeitos sistêmicos do diabetes no processo cirúrgico dos implantes dentais bem como no período pós-operatório a fim de se evitar a falha na osseointegração desses implantes. Devido à suas inúmeras complicações, é fundamental que o cirurgião-dentista conheça as limitações, alterações e distúrbios que os pacientes diabéticos não compensados podem vir a apresentar.

Tendo em vista as inúmeras particularidades do paciente diabético, o mesmo é considerado um paciente especial e necessita cuidados na consulta de rotina, medicação, anestesia e controle da glicemia (Kitamura et al., 2004). Este trabalho teve como objetivo, através de uma revisão de literatura e baseado em dados tais como *Scielo*, *Medline* e *Pudmed*, monografias de conclusão de curso, dissertações de mestrado e teses de doutorado informar sobre os riscos e benefícios no uso de implantes dentais em pacientes diabéticos e sua influencia no processo de osseointegração. Os protocolos a serem seguidos para pacientes diabéticos submetidos à cirurgia de implantes dentais também serão apresentados.

II. REVISÃO DA LITERATURA

O *diabetes mellitus* é um conjunto de desordens metabólicas, de origem genética ou ambiental, cuja hiperglicemia resulta de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Os principais sintomas do diabetes são a poliúria (alto volume de urina), a polidipsia (sede), hálito cetônico (cetoacidose) e emagrecimento. Tais distúrbios podem afetar a qualidade de vida dos indivíduos, pois afetam o sistema cardiovascular, nervoso, excretor, reprodutor e ocular (Avedano et al., 1999; Sanai et al., 2000). Dois quadros clínicos são classicamente descritos de acordo com a etiologia: o *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), caracterizado por uma total deficiência de insulina e o *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), decorrente de uma ação ineficiente da insulina nos tecidos periféricos (Öztürk et al., 1996). Os indivíduos portadores de DM1 são dependentes de insulina para a sua sobrevivência (Ordóñez et al., 2007). A maioria dos casos de DM1 têm origem genética na qual uma resposta imune anormal é desencadeada e ocasiona o desenvolvimento de anticorpos pelos linfócitos T contra as proteínas das células β -pancreáticas (Simmons et al., 2015). Por sua vez, o DM2, está relacionado à obesidade a qual leva a uma situação de resistência periférica à insulina, culminando com essa desordem metabólica (Suthagar et al., 2009). O controle do DM2 pode ser realizado apenas com redução de peso corpóreo, restrições alimentares e medicação oral com injeções de insulina quando necessário. O DM1 exige injeções regulares de insulina em conjunto com uma dieta planejada para evitar variações bruscas dos níveis de glicose sanguíneos. No mesmo âmbito de definição de diabetes pertencem ainda o diabetes gestacional e outras alterações de origens diversas no metabolismo e homeostase da glicose, como a resistência periférica à insulina (McCance et al., 1997). A gênese do *diabetes mellitus* pode também estar associada ao uso prolongado de glicocorticóides, hipertireoidismo e tirotoxicose (Youssef et al., 2005).

O diabetes afeta 8.3% da população (~387 milhões de pessoas) e aproximadamente 5.1 milhões de pessoas entre 20 e 80 anos morreram em decorrência do diabetes em 2014 (Internacional Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 2014). São estimados que existam 13 milhões de diabéticos no Brasil (Internacional Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 2013). As modificações na dieta da população brasileira,

com baixa frequência de alimentos ricos em fibras e aumento da proporção de gorduras saturadas e açúcares da dieta em conjunto com o sedentarismo compõem um dos principais fatores etiológicos de obesidade e consequentemente diabetes do tipo 2.

Muitas das complicações do diabetes são causadas pela hiperglicemia crônica. O aumento de glicose e de outros açúcares no plasma leva à glicação não enzimática de proteínas, lipídios ou DNA (Deyl e Miksik, 1997; Stiit et al., 1997) e à conseqüente formação de produtos finais de glicação não-enzimática (AGE). A hiperglicemia e o aumento dos AGE nos tecidos podem induzir a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e o conseqüente aumento do estresse oxidativo (Yan et al., 1994; Wautier et al., 2001). A produção de ROS tais como peroxila (LO_2), radicais hidroxila (OH), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), superóxido (O_2^-), oxigênio *singlet* entre outros, culminam no aumento da peroxidação lipídica, danos no DNA, degradação de proteínas e carboidratos, expressão gênica alterada e morte celular (Koyuturk et al., 2006). Vale ressaltar que, tem sido cada vez mais constatado a influência dos ROS na carcinogênese em diversos tecidos (Gago-Domingues et al., 2005; Kotrikadze et al., 2008).

Os valores glicêmicos plasmáticos acima de 140 mg/dL em jejum em ocasiões repetidas em um curto intervalo de tempo (2h) ou valores acima de 200 mg/dL acompanhados dos sintomas característicos são parâmetros para o diagnóstico do diabetes (Batista et al., 2005). Outro indicador seriam os níveis de hemoglobina A1c os quais mensuram a porcentagem de hemoglobina glicada não-enzimaticamente nas hemácias. Esse parâmetro é estimado com base no tempo de circulação médio das hemácias, que é cerca de 90-120 dias, e reflete a média de exposição do sangue aos altos níveis glicêmicos de 2 a 3 meses. Níveis elevados de HbA1c estão associados à morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos (Boltri et al., 2005). Recomendações recentes para o controle glicêmico efetivo para indivíduos diabéticos estabeleceram níveis máximos de HbA1c entre 6.5-7% (Rodbard et al. 2009). Segundo Gross et al. (2002), em alguns casos o diagnóstico do tipo de diabetes torna-se mais difícil, podendo ser recorrida a utilização de alguns exames laboratoriais para estabelecer a possível causa do diabetes, como por exemplo, marcadores de auto-imunidade, medida de auto-anticorpos relacionados à insulite pancreática e a avaliação da reserva

pancreática de insulina através da medida do peptídeo C e da fase rápida de secreção de insulina.

Dentre as complicações causadas pelo diabetes nos tecidos da cavidade oral são a xerostomia, hipossalivação, síndrome de ardência bucal, glossodinia, distúrbios da gustação, infecções, ulcerações na mucosa bucal, hipocalcificação do esmalte, perda precoce de dentes, dificuldade de cicatrização, doença periodontal, hálito cetônico e líquen plano (Khader et al., 2006), afetando tanto pacientes diabéticos do tipo 1 e diabéticos do tipo 2 (Loe, 1993). Desse modo cabe ressaltar que o diabetes pode comprometer a função dos dentes na mastigação debilitando ainda mais os indivíduos diabéticos (Oates e Ba, 2012). O diabetes pode ocasionar perda de massa óssea (Fig. 1), abscesso periodontal (Fig. 2), cáries e perda de dentes (Fig. 3). A importância da saúde oral e a reposição da dentição perdida têm sido cada vez mais consideradas nos aspectos nutricionais desses indivíduos (Quandt et al., 2009). Tais pacientes possuem a saúde oral prejudicada e dificuldades em controlar os níveis glicêmicos, portanto seriam os mais beneficiados com os avanços na área de implantodontia. O interesse em estudar a influência do diabetes sobre a instalação de implantes tem sido relatado na literatura há mais de 50 anos (Rothchild, 1963).

Entretanto, o diabetes tem sido considerado uma condição de risco para os implantes dentais, devido ao fato de estar associado ao atraso na cicatrização e ao dano à resposta a agentes infecciosos (McMahon e Bistran, 1995). A permanência do implante dental é dependente do processo de osseointegração bem sucedido. Qualquer alteração nesse processo biológico seja por trauma cirúrgico, infecção ou alteração metabólica pode comprometer negativamente o resultado (Accursi, 1973). Subsequentemente à colocação do implante, a remodelação óssea se torna um aspecto crítico em resposta às demandas funcionais na recuperação na área do implante e o osso em questão.

A hiperglicemia é responsável pelo desenvolvimento de complicações microvasculares, sobretudo no sistema arterial periférico. As microangiopatias decorrentes do estado diabético podem, portanto afetar negativamente a área do implante (Mealey et al., 2005). Pacientes com alterações metabólicas apresentam defesa imune prejudicada: os granulócitos possuem funcionalidade alterada com

modificações na diapedese ao local de infecção e também a deterioração de sua atividade microbicida, pois a quimiotaxia e a fagocitose estão afetadas (Good e Hunt, 1984). Ademais, os altos níveis glicêmicos no sangue e nos fluidos corporais estimula o crescimento de patógenos como a *Candida sp* e *Actinomyces sp*. O papel da flora subgengival na implantite em pacientes diabéticos ainda não foi inteiramente esclarecido (Quirynen e Teughels, 2003).

A hiperglicemia persistente inibe a atividade e diferenciação dos osteoblastos e altera a resposta do hormônio da paratireoide que regula o metabolismo de cálcio e fosfato (Santana et al., 2010), induz a apoptose das células que recobrem o osso (He et al., 2004), aumenta a atividade dos osteoclastos devido a resposta inflamatória persistente e reduz a secreção de osteocalcina (Lu et al., 2003; Nevins, 1998). Há uma redução de cálcio no sangue e aumento do fosfato a urina os quais contribuem para afetar negativamente a formação de matriz óssea (Takeshita et al., 1997). Os altos níveis glicêmicos também induzem efeitos deletérios na matriz óssea e diminuem o crescimento e acúmulo da matriz extracelular com redução da síntese de fibrilas de colágeno na área do implante dental (Gooch et al., 2000). Como resultado há uma formação menor de tecido ósseo, que tem sido observado em modelos experimentais (Beam et al., 2002; Gebauer et al., 2002). A influência do diabetes sobre o metabolismo ósseo parece ser mais marcante no osso medular do que no cortical (Haider et al., 1993). A cortical é um osso mais compacto, e o medular possui mais espaços, proporcionando um menor contato osso-implante na região medular no momento da cirurgia. Tais achados sugerem que a hiperglicemia pode afetar a osseointegração dos implantes dentais.

Os pacientes diabéticos a serem submetidos a implantes podem ser divididos em três grupos de acordo com Youssef et al. (2005):

Pacientes de baixo risco (assintomáticos): os níveis sanguíneos de glicose estão abaixo de 200 mg/dL (em média 100 mg/dL) e podem ser tratados com protocolo normal para todas as consultas não cirúrgicas. Há necessidade de reduzir o estresse, avaliação da dieta antes e depois da cirurgia e controle do risco de infecção.

Pacientes de risco moderado: possuem manifestações periódicas da doença, porém estão em equilíbrio metabólico e há pouca ocorrência de complicações do diabetes. Os níveis de glicose estão abaixo de 200 mg/dL. O controle da dieta, atenuação do estresse, técnicas de assepsia e uso de antibióticos são indicados. Técnicas não cirúrgicas podem seguir o protocolo normal. A sedação por via oral pode ser considerada durante a consulta de restauração. A consulta médica se faz necessária para cirurgia moderada ou avançada e muitas vezes há necessidade de alterar a dose de insulina. A internação hospitalar pode ser considerada.

Pacientes de alto risco: há uma alta frequência de quadro hipoglicêmico, além de múltiplas complicações da doença. O nível sanguíneo de açúcar varia em ampla faixa, muitas vezes excedendo 250 mg/dL. As técnicas cirúrgicas e não cirúrgica exigem consulta médica. A dieta exige cuidadosa atenção quanto às dosagens de insulina no pós-operatório.



Figura 1. Radiografia de um paciente diabético com destruição periodontal severa (Al-Maskari et al., 2011).



Figura 2. Abscesso periodontal em paciente diabético (Al-Maskari et al., 2011).



Figura 3. Cáries e perda dental em paciente diabético (Al-Maskari et al., 2011).

III. DISCUSSÃO

Estudos *in vivo* evidenciaram que a condição hiperglicêmica prejudica não apenas a síntese da matriz óssea, mas também a resistência do osso e a consolidação da fratura (Kayal et al., 2007; Lu et al., 2003). Foi constatado em animais diabéticos que implantes de hidroxiapatita no joelho foram parcialmente circundados por osso compacto. Na região medular o implante foi envolvido por uma fina camada de osso lamelar com células portadoras de similaridades com os fibroblastos. Nos animais controle houve completo contato do tecido ósseo cortical com o parafuso de implantação e na região medular o implante foi envolvido por osso medular o qual apresentava células semelhantes aos osteoblastos (Takeshita et al., 1997). O mesmo grupo de pesquisa mostrou que o diabetes experimental sem tratamento com insulina prejudicava a formação óssea ao redor de implantes de titânio em ratos (Takeshita et al., 1998). O diabetes induzido em ratos não afetou a densidade óssea medular, mas reduziu a área de contato entre o osso e o implante (Nevins et al., 1998). A análise ultra-estrututural por meio de microscopia eletrônica de transmissão revelou a presença de células semelhantes aos condrócitos na interface do tecido ósseo e implantes em animais diabéticos, sugerindo um retardo no processo de regeneração óssea, sendo que o tratamento desses animais com insulina promoveu correção das alterações observadas. Segundo Gerritsen et al. (2000) ao analisarem implantes de titânio e com superfície tratada com cálcio em tíbias de coelho foi verificado que o diabetes não influenciou negativamente a osseointegração quando os implantes foram instalados em osso cortical devido à estabilidade primária obtida nesse tipo de osso. Assim, os autores sugeriram que a instalação de implantes sob condição diabética não é uma contraindicação quando existe uma ancoragem adequada do implante em osso cortical.

O DM1 está associado a uma diminuição da densidade óssea, assim como formação de matriz óssea reduzida e maior processo de reabsorção (Levin e Avioli, 1976), enquanto DM2 não afeta ou favorece a densidade óssea em alguns pacientes (Krakauer et al., 1995). O DM1 geralmente é diagnosticado primeiramente que o DM2, desse modo pode-se assumir que a perda de implantes é mais frequente em pacientes com o diabetes do tipo 1. Alsaadi et al. (2008a), detectaram maiores frequências de

falhas na osseointegração de implantes em indivíduos com diabetes do tipo 1. Olson et al. (2000) observaram que o insucesso dos implantes esteve associado com o aumento no tempo de exposição à doença devido a maior ocorrência de complicações microvasculares. Embora análises histoquímicas, histomorfométricas, planimétricas e biomecânicas evidenciassem que o osso formado em animais diabéticos foi similar aos animais normoglicêmicos (Mc Cracket et al., 1993), outras investigações com roedores revelaram que a ausência de controle glicêmico retarda a formação e remodelamento ósseo bem como a cicatrização (Nevins et al., 1998) e causa redução na área de contato entre o osso e o implante e da espessura óssea (Takeshita et al., 1998; Siqueira, et al. 2003), enquanto a insulina promove a formação do tecido ósseo (Siqueira et al., 2003) e mantém a área de contato entre o osso e o implante (Kwon et al., 2005). Tem sido observado que a insulina não apenas diminui os efeitos deletérios da hiperglicemia, mas também estimula a atividade dos osteoblastos estimulando a formação de matriz óssea em estudos *in vivo* (Santana et al., 2003). A formação dessa matriz extracelular em animais tratados com insulina é similar aos animais controle (Locatto et al., 1993). Contudo, a influência da insulinoterapia na osseointegração ainda tem sido tema controverso em estudos com animais. Fiorellini *et al.* (1999) reportaram que administração de insulina não foi capaz de manter valores de contato osso/implante próximo aos de animais saudáveis. A maior incidência de falhas na colocação de implante dental em pacientes diabéticos do tipo 1 tem sido relacionada com a depleção de insulina nos tecidos enquanto o excesso de insulina nos indivíduos portadores de diabetes do tipo 2 reduziria os efeitos deletérios da hiperglicemia. Desse modo o estado hiperglicêmico compromete as propriedades mecânicas do osso formado ao redor do implante (Locatto et al., 1993) e a cicatrização comprometida pode reduzir a capacidade do implante de resistir ao acometimento infecções e forças tracionais. Além disso, o diabetes esteve correlacionado com a ocorrência de mucosite de periimplante e periimplantite (Ferreira et al., 2006).

O controle glicêmico é uma condição primária para pacientes diabéticos. Há uma forte correlação entre o controle glicêmico e a prevenção de complicações macro e micro vasculares (Cohen e Horton, 2007). A contraindicação da terapia com implantes dentais para pacientes diabéticos mudou desde 1988 no Consenso da Conferência

Dental do Instituto Nacional de Saúde (NIH) (Javed & Romanos 2009). Como resultado, pacientes diabéticos com controle refinado da glicemia podem ser considerados aptos para a terapia com implantes, enquanto os pacientes sem controle glicêmico adequado não se beneficiariam dos benefícios dos implantes dentais.

Estudos retrospectivos e prospectivos, de diversas fontes de 1994 a 2011, indicaram que a taxa de sucesso de implantes dentais em pacientes diabéticos foi cerca de 85.5 a 100% quando comparado aos indivíduos não diabéticos. A maioria desses estudos apontou que a taxa de sucesso em pacientes com controle glicêmico e condições de bem-estar adequadas era igual ou insignificamente menor que indivíduos saudáveis. Apenas duas investigações retrataram altas taxas de falha de implantes em pacientes diabéticos mesmo sob controle adequado da glicemia (Tawil et al., 2008; Moy et al., 2005). É importante destacar que a ocorrência de insucessos de implantes em diabéticos podem estar relacionadas ao desconhecimento do problema por falta de exames de sangue pré-operacionais ou ainda descontrole da glicemia por desatenção ou por motivos alheios à vontade do paciente conforme descrito por Ferreira et al. (2006).

A maior incidência de implantes dentais não bem-sucedidos é mais comum no primeiro ano após a cirurgia, sugerindo que o risco de falhas é associado ao recobrimento insatisfatório do implante nas fases iniciais. Em longo prazo as falhas nos implantes dentais de pacientes diabéticos seriam devido à maior susceptibilidade às complicações microvasculares que consequentemente afetam a cicatrização (Fiorellini et al., 1999; Morris et al., 2000; Shernoff et al., 1994). Com respeito à perda óssea marginal, foram encontradas diferenças significantes em favor dos pacientes não diabéticos como a menor perda de osso marginal em relação aos pacientes diabéticos. Entretanto, deve-se salientar que a diferença foi observada apenas em duas publicações e que não há consenso na relevância desse parâmetro para o sucesso dos implantes dentais (Albrektsson et al., 1986, Buser et al., 1990). Os atrasos na integração dos implantes ao osso foram identificados em pacientes que apresentaram níveis de HbA1c acima de 8% mas não para pacientes com níveis glicêmicos abaixo deste nível (Cohen e Horton, 2007). Os achados desse estudo mostraram ainda que os efeitos da hiperglicemia prolongada na osseointegração dos implantes, se significantes

cl clinicamente seriam atenuados com um período de recuperação prolongado entre a cirurgia de implante e a colocação das próteses. Desse modo, o período crítico para a implantação em indivíduos diabéticos não incide em grande parte na fase cirúrgica ou operacional, sendo que as falhas nos implantes dentais são mais comuns na formação e remodelação da interface osso/implante.

Conjuntamente ao controle glicêmico, o uso dos antibióticos após a cirurgia tem-se mostrado efetivo na recuperação. Dentre os antibióticos utilizados nessa classe de pacientes estão a amoxicilina, a azitromicina, a cefaloxina e a claritromicina (Bashi et al., 2012; Morris et al., 2000; Olson et al., 2000; Shenoff et al., 1994). Foi observado em alguns estudos que a administração sistêmica de aminoguanidina reduziu os efeitos deletérios do diabetes (Satana et al. 2004, Guimaraes et al., 2011; Kopman et al., 2005). A formação de osso na calvária de ratos diabéticos mostrou ser normalizada com o uso de cápsulas glicosiladas contendo fator de crescimento de fibroblasto tipo 2 (FGF-2) (Satana et al., 2006) e fator semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) (Wang et al., 2006). Tem sido hipotetizado que o uso da adiponectina, uma adipocina sensível à insulina promove a osseointegração dos implantes em indivíduos diabéticos, pois este hormônio possui potentes propriedades anti-inflamatórias e aumenta a densidade óssea por estimular a atividade dos osteoblastos e inibir a ação dos osteoclastos. Embora a composição do implante pareça não afetar a osseointegração conforme verificado por Olson et al (2000); certos fatores como as características da superfície do implante (especialmente os implantes que são tratados com material bioativo e maior comprimento e largura dos implantes têm mostrado melhores resultados em condições hiperglicêmicas).

Mesmo com alguns resultados favoráveis em estudos com animais e em pacientes diabéticos controlados, a indicação para o tratamento com implantes osseointegrados e o tipo de implante devem ser ponderados, avaliando-se quais os verdadeiros benefícios que esses pacientes receberão. A instalação de *overdentures* em pacientes diabéticos insatisfeitos com suas prótese totais, foi uma modalidade de tratamento bem sucedida e bem como implantes unitários na região da mandíbula anterior em pacientes diabéticos do tipo 2 (Shernoff et al., 1994). Existem casos nos quais o uso de implantes dentais não surte diferença na eficácia mastigatória entre

pacientes diabéticos com prótese dental total convencional e aqueles com *overdentures* suportadas por implantes (Alves et al., 2006).

O protocolo básico de atendimento odontológico aos pacientes diabéticos deve incluir as seguintes etapas:

1) Anamnese

Em alguns casos o paciente desconhece a doença. Portanto deve-se atentar para os sintomas característicos já mencionados. Em pacientes já diagnosticados deve ser informado o tipo (DM1 ou DM2), duração da enfermidade, terapia (dieta, insulina, hipoglicemiantes, horário da última dose desses medicamentos), horário da última refeição, controle metabólico (HbA1c), complicações (nefropatia, neuropatia, retinopatia), sintomas de hipoglicemia, história de hospitalização e cetoacidose, infecções sistêmicas (febre, mal estar, uso de antibióticos, antiinflamatórios, analgésicos) e medicamentos para tratar complicações associadas ao diabetes. Também é importante questionar sobre hipertensão arterial, uso de álcool (causa de hipoglicemia) e tabagismo. Em relação à saúde bucal, devem ser feitas perguntas sobre higiene oral (frequência de escovação, uso de fio dental, visitas regulares ao dentista) e sintomatologia sugestiva de manifestações bucais associadas a essa doença.

2) Exame físico

No exame supragengival, enfatizar a avaliação de sangramento gengival (gingivite), placa bacteriana e possíveis fatores retentivos (cálculo dental, cárie, raízes residuais, posicionamento dental atípico, hiperplasias gengivais). A avaliação das áreas subgengivais deve atentar para a profundidade de sondagem, sinais clínicos de inflamação (sangramento ou supuração à sondagem), níveis de inserção periodontal e recessão gengival. Observar a ocorrência de lesões de furca, grau de mobilidade das unidades dentais, hálito cetônico, infecções bucais e hipossalivação. Os pacientes com nefropatia diabética ou hipertensão arterial devem ter sua pressão arterial aferida.

Radiografias de unidades dentárias específicas e radiografias panorâmicas estão indicadas para complementar o exame físico.

3) Exames complementares

No indivíduo com sintomas sugestivos, solicitar exames laboratoriais que comprovem o diagnóstico e, caso esse seja confirmado, encaminhar o paciente para o endocrinologista. Pacientes com diagnóstico prévio de diabetes deverão ter sua glicemia avaliada antes do início do procedimento, para identificar e tratar uma possível hipoglicemia ou hiperglicemia (Mistro et al., 2003).

4) Estado psicológico

A ansiedade e fobia devem ser controladas, pois ocasionam a liberação de adrenalina causando aumento da glicemia devido à quebra do glicogênio no fígado (Tófoli et al., 2005). A sedação inalatória tem sido relatada como a técnica mais segura e previsível de sedação consciente (Tófoli et al., 2005). Os benzodiazepínicos usados para tratar ansiedade (diazepan, lorazepan), embora possam causar hipossalivação, não são contraindicados.

5) Anestesia

Em pacientes compensados, os anestésicos locais com adrenalina ou noradrenalina são recomendados (Tófoli et al., 2005). Os anestésicos de longa duração não são aconselhados. Em caso de indivíduos com descontrole metabólico não se recomenda o uso de adrenalina, pois esta eleva os níveis de glicemia (Tófoli, et al., 2005). Nesses casos, eles recomendam usar preparados sintéticos (felipressina), ou usar anestésicos sem vasoconstrictores (Tófoli et al., 2005).

Caso seja necessário o jejum prolongado, ou a redução na ingestão alimentar após o procedimento, poderá ser necessário a diminuição ou a omissão de doses dos

hipoglicemiantes orais ou de insulina (Mealey et al., 2006; Souza et al., 2003). O jejum desnecessário é um dos fatores precipitantes para hipoglicemia. Em casos de suspeita de hipoglicemia, o cirurgião dentista deve suspender o procedimento e o paciente deve ingerir o equivalente a 15 gramas de glicose: 1 comprimido de glicose, 1 sachê de mel ou açúcar, 1 copo de suco de frutas ou de refrigerante, 1 colher de sopa rasa de açúcar, 2 balas de mel ou 3 colheres de geléia. Na falta desses, ingerir qualquer outro alimento com açúcar. Em seguida, monitorar a glicemia capilar a cada 15 minutos, até a sua normalização (Alves et al., 2005).

A glicemia capilar deverá ser checada mais freqüentemente nos primeiros dias após a realização de procedimentos odontológicos. Os hipoglicemiantes orais podem ter seu efeito potencializado pelo uso concomitante de anti-inflamatórios não-esteróides, que deslocam os hipoglicemiantes do seu sítio de ligação, aumentando o efeito hipoglicemiante, enquanto os corticosteróides têm efeito hiperglicemiante. Assim, a prescrição desses dois medicamentos deve ser criteriosa (Alves et al., 2006).

A dor deve ser controlada com analgésicos (acetaminofeno, dipirona) e a inflamação com anti-inflamatórios não-esteróides (nimesulida, ibuprofeno, diclofenaco). Evitar corticóides pelo risco de hiperglicemia derivada da resistência à insulina. O uso de clorexidina durante o tratamento odontológico é recomendado para controle da placa, manutenção de flora não patogênica e prevenção da doença periodontal. O uso de antibióticos para pacientes compensados é regular semelhante ao de pessoas saudáveis. No caso de pacientes descompensados, mesmo na ausência de infecções é preconizada a profilaxia com antibióticos (Alves et al., 2006).

A xerostomia (sensação subjetiva de boca seca) é relatada por 10 a 30% dos diabéticos. A hipossalivação pode ocasionar dificuldade de retenção das próteses, com trauma dos tecidos moles, o que predispõe a infecções (Vernillo, 2003). Ela tende a se agravar em fases de descontrole metabólico, pelo fato de a desidratação aumentar os gradientes osmóticos dos vasos sanguíneos em relação às glândulas salivares, limitando a secreção de saliva (Moore et al., 2001). O uso de medicamentos com ação anticolinérgica, tais como antidepressivos, anti-histamínicos e derivados benzodiazepínicos reduzem o fluxo salivar e devem portanto ser evitados em indivíduos diabéticos submetidos à cirurgias de implantes.

IV. CONCLUSÃO

É bem conhecido que o *diabetes mellitus* afeta a biologia do tecido ósseo e que desse modo torna-se um aspecto relevante no que concerne ao processo de osseointegração de implantes. Estudos *in vivo* permitiram a elucidação dos processos celulares envolvidos bem como a simulação dos efeitos dessa doença na permanência dos implantes. Estudos clínicos apontam que o diabetes aumenta em cerca de 15% o índice de falhas dos implantes dentais, mas que o controle glicêmico adequado durante a fase cirúrgica e no pós-operatório normaliza a incidência de falhas dos implantes. Ainda não há consenso sobre os efeitos diretos da insulínia na osseointegração.

Embora os resultados pareçam encorajadores, os autores relatam que a otimização da colocação de implantes em pacientes diabéticos deve ser realizada através de um bom exame clínico, compreendendo uma detalhada história de saúde. Caso o controle metabólico não seja satisfatório, torna-se necessário adiar o tratamento com implantes até o momento em que seja obtida a glicemia adequada. Outros agravantes como o fumo, devem ser considerados em pacientes diabéticos. Assim, o exame inicial e anamnese são fundamentais para que se ofereça uma adequada opção de tratamento. Um controle rigoroso da glicemia plasmática, juntamente com outras medidas, como a ausência de complicações crônicas, uma boa higiene bucal e acompanhamento médico regular têm sido relacionados ao aumento das percentagens de sucesso em pacientes diabéticos. O maior prejuízo é a perda de implantes, o que não impede de que seja realizada uma nova cirurgia que se ocorrer dentro das condições adequadas possui todas as possibilidades de ser bem sucedida.

Mesmo com alguns resultados favoráveis nos estudos com animais e em pacientes diabéticos controlados, a indicação para o tratamento com implantes osseointegrados deve ser ponderada, avaliando-se quais os verdadeiros benefícios que esses pacientes receberão.

Faz-se necessário também que o cirurgião-dentista interaja com a equipe multidisciplinar que cuida dos pacientes com *diabetes mellitus*, cabendo ao mesmo, conhecer melhor essa patologia e suas manifestações orais e, estar preparado para atuar em casos de hipoglicemia durante o tratamento, para que possa providenciar a

terapia adequada. Além do uso de antibióticos, novos coadjuvantes estão sendo investigados, tais como o fator de crescimento de fibroblastos do tipo 2 e o fator semelhante à insulina do tipo 1 visando obter melhores resultados no processo de osseointegração de indivíduos diabéticos.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCURSI, G.E. Total dental health for the total population. "Today's dream--tomorrow's reality". **Univ Toronto Undergrad Dent J.**, Toronto, v. 8, n. 1, p. 5-10, jan 1973

ADELL, R.; ERIKSSON, B.; LEKHOLM, U.; BRÅNEMARK, P.I.; JEMT, T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. **Int J Oral Maxillofac.**, v.5, p. 347-359, dec. 1990.

ADELL, R.; LEKHOLM, U.; ROCKLER, B.; BRÅNEMARK, P.I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. **Int J Oral Surg.**, v. 10, n.6, p. 387-416, dec. 1981.

ALBREKTSSON, T., ZARB, G., WORTHINGTON, P., ERIKSSON, A.R The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v.1, p. 11-25, 1986.

ALSAADI, G.; QUIRYNEN, M.; MICHILES, K.; TEUGHEL, W.; KOMÁREK, A.; VAN STEENBERGHE, D. Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. **J Clin Periodontol.**, Leuven, v. 35, n. 1, p. 51-57, jan. 2008.

AL-MASKARI, A.Y.; AL-MASKARI, M.Y., AL-SUDAIRY, S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review. **Sultan Qaboos Univ Med J.** Muscat, v. 11, n.2, p.179-186, mai. 2011.

AVEDANO, G.F.; AGARWAL, R.K.; BASHEY, R.I.; LYONS, M.M.; SONI, B.J.; JIOTHRMAYI, G.N.; REGAN, T.J. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. **Diabetes**, v. 48, p. 1443-1447, jul. 1999.

BASHI, S.A.; ALSUWAIDAN, S.D.; AWADA, A.A.; AL-JUMAH, M.A.; AL-ARFAJ, A.A., ALEM, O.M. Diabetic neuropathy. Correlation with other diabetic microvascular complications. **Neurosciences.**, Riyadh, v. 7, n.2, p. 86-91, apr. 2002.

BATISTA, M.C.R.; PRIORE, S.E.; ROSADO, E.F.P.L.; TINÔCO, A.L.A.; FRABCESCHINI, S.C.C. Avaliação dos resultados da atenção multiprofissional sobre o controle glicêmico, perfil lipídico e estado nutricional de diabéticos atendidos em nível primário. **Rev. Nutrição.**, Campinas, v.18, n. 2, p. 219-228, mar./abr. 2005.

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 Jersey, v. 20, n. 6, p. 1210-126, nov. 2002.

BRÄNEMARK, P. I. Introducción a la oseointegración. In: BRANEMARK, P. I.; ZARB, G.A.; ALBREKTSSON, T. **Prótesis tejido-integradas: la oseointegración en la odontología clínica**. Berlin: Quintessence, 1987. Cap. 1, p.11-76.

BOLTRI, J.M.; OKOSUN, I.S.; DAVIS-SMITH, M., VOGEL, R.L. Hemoglobin a1c levels in diagnosed and undiagnosed black, hispanic, and white persons with diabetes: Results from nhanes 1999-2000. **Ethn Dis.**, Macon, v. 15, p. 562–567, sep. 2005.

BUSER, D.; WEBER, H.P.; LANG, N.P. Tissue integration of nonsubmerged implants: 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollowcylinder and hollow-screw implants. **Clin Oral Implants Res**, v. 1, p. 33-40, 1990.

CARDOSO, A.L.; GABRIELA, Z.; ANSELMO, S.M.; ANTONIO, R. Implantes em diabéticos: revisão de literatura. **Innvations Implants J.**, v.1, n.2, dec. 2006.

CARÚLA, A.L.; MACHADO, F.O.; BARBOZA, E.P. Densidade óssea no planejamento em implantodontia. **Ver. Bras. Cir. Impaint.**, v.25. n.7, p. 29-53, jun. 2000.

ALVES, C.; BRANDÃO, M.; ANDION, J.; MENEZES, R.; CARVALHO, F. Atendimento odontológico do paciente com diabetes melito: recomendações para a prática clínica. **R. Ci. méd. biol.**, Salvador, v. 5, n. 2, p. 97-110, mai./ago. 2006

CARVALHO, N.B., BASTOS, S.L.M.; GUERRA, C.M.F.; CARREIRO, A.F.P. Planejamento em Implantodontia: uma visão contemporânea. **Ver. Cir. Tramamol. Buco-maxilo-fac**; Camaragibe, v.6 n.4 p.17-22, out-dez. 2006.

COHEN, A.; HORTON, E.S. Progress in the treatment of type 2 diabetes: new pharmacologic approaches to improve glycemic control. **Curr Med Res Opin.**, Boston, v. 23, n. 4, p. 905-1017, apr. 2007.

DEYL, Z.; MIKSÍK, I. Post-translational non-enzimatic modification of proteins. I. Chromatography of marker adducts with special emphasis to glycation reactions. **J. Chromatogr B Biomed Sci Appl.**, v. 699, n. 1-2, p. 287-309, oct. 1997.

FERREIRA, S.D.; SILVA, G.L.; CORTELLI, J.R.; COSTA, J.E., COSTA, F.O. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. **J Clin Periodontol.**, Belo Horizonte, v. 33, n. 12, p. 929-935, dec. 2006.

FIORELLINI, J.P.; NEVINS, M.L.; NORKIN, A.; WEBER, H.P.; KARIMBUX, N.Y. The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. **Clin Oral Implants Res.**, Boston, v. 10, n. 5, p. 362-368, oct 1999.

FORMIGHIERI, L.A.; SALVI, C. Implantodontia: saúde e qualidade de vida na terceira idade. **Revista Varia Scientia.**, v.9 , n.15, p. 57-66, jan-jul. 2009.

GAGO-DOMINGUEZ, M.; CASTELAO, J.E.; PIKE, M.D. Role of Lipid Peroxidation in the Epidemiology and Prevention of Breast Cancer. *Can Epid Biom & Prev.*, vol. I, p. 2829–2839, nov. 2005.

GEBAUER, G.P.; LIN, S.S.; BEAM, H.A.; VIEIRA, P.; PARSONS, J.R. Low-intensity pulsed ultrasound increases the fracture callus strength in diabetic BB Wistar rats but does not affect cellular proliferation. **J Orthop Res.**, Newark, v. 20, n. 3, p. 587-592, may. 2002.

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

GOOCH, H.L.; HALE, J.E.; FUJIOKA, H.; BALIAN, G., HURWITZ, S.R. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes **Connect Tissue Res.**, Charlottesville, v. 41, n. 2, p. 81-91, 2000.

GOODSON, W.H. 3RD.; HUNT, T.K. Deficient collagen formation by obese mice in a standard wound model. **Am J Surg.**, San Francisco, v. 138, n. 5, p. 692-694, mar. 1979.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S.P.; CAMARGO, J.L.; REICHERT, A.M.A. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-26, fev. 2002.

GUIMARÃES, R.P., DE OLIVEIRA, P.A.; OLIVEIRA, A.M. Effects of induced diabetes and the administration of aminoguanidine in the biomechanical retention of implants: a study in rats. **J Periodontal Res.**, Santa Efigenia, v. 46, n. 6, p. 691-696, dec. 2011.

HAIDER, R.; WATZEK, G.; PLENK, H. Effects of drill cooling and bone structure on IMZ implant fixation. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, Vienna, v. 8, n. 1, p. 83-91, fev. 1993.

HE, H.; LIU, R.; DESTA, T.; LEONE, C.; GERSTENFELD, L.C.; GRAVES, D.T. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. **Endocrinology.**, Boston, v. 145, n. 1, p. 447-452, oct 2004.

International Diabetes Federation. Diabetes: facts and figures. IDF. Diabetes Atlas (2014). 7th edn. International Diabetes Federation, Brussels. Acessado em 15 de setembro de 2015. <<http://www.idf.org/diabetesatlas/6e/Update2014>>.

International Diabetes Federation. Diabetes: facts and figures. IDF. Diabetes Atlas, (2013) 6th edn. International Diabetes Federation, Brussels. Acessado em 16 de setembro de 2015. <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>.

JAVED, F., ROMANOS, G.E. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. **J Periodontol.**, Huddinge, v. 80, n. 11, p. 1719-1730, nov, 2009.

KAYAL, R.A.; TSATSAS, D.; BAUER, M.A.; ALLEN, B., AL-SEBAEI, M.O.; KAKAR, S.; LEONE, C.W.; MORGAN, E.F.; GERSTENFELD, L.C.; EINHORN, T.A.; GRAVES, D.T. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. **J Bone Miner Res.**, Boston, v. 22, n. 4, p. 560-568, apr. 2007.

KHADER ,Y.S., DAUOD, A.S., EL-QADERI, S.S., ALKAFAJEI, A., BATAYHA, W.Q. Periodontal status of diabetics compared with non-diabetics: a metaanalysis. **J Diabetes Complications.**, Iribi, v.20 , p. 59-68, jan. 2006.

KITAMURA, R.K.W.; KITAMURA, K.T.; NANO, A.C.M., et al. Manejo de pacientes diabéticos no consultório odontológico. Internet Health Company do Bras, 2004. Disponível em < <http://www.odontologia.com.br/artigos.asp?id=442> > Acesso em 03 nov. 2015.

KOPMAN, J.A.; KIM, D.M.; RAHMAN, S.S.; ARANDIA, J.A.; KARIMBUX, N.Y.; FIORELLINI, J.P. Modulating the effects of diabetes on osseointegration with aminoguanidine and doxycycline. **J Periodontol.**, Huntington, v. 76, n. 4, p. 614-620, apr. 2005.

KOYUTURK, M.; YANARDAG, R.; BOLKENT, S.; TUNALI, S. Influence of combined antioxidant against cadmium induced testicular damage. **Environmental Toxicol Pharmacol.**, v. 21, p. 235-240. oct. 2006.

KOTRIKADZE, N.; ALIBEGASHVILI, M.; ZIBZIBADZE, M.; ABASHIDZE, N.; CHIGOGIDZE, T.; MANAGADZE, L.; ARTSIVADZE, K. Activity and content of antioxidant enzymes in prostate tumors. **Exp. Onc.**, vol. 30, n. 3, p. 244-247, sep. 2008.

KRAKAUER, J.C.; MCKENNA, M.J.; BUDERER, N.F.; RAO, D.S.; WHITEHOUSE, F.W., PARFITT, A.M. Bone loss and bone turnover in diabetes. **Diabetes.**, Detroit, v. 44, n. 7, p. 775-782, jul. 1995.

KWON, P.T.; RAHMAN, S.S.; KIM, D.M.; KOPMAN, J.A.; KARIMBUX, N.Y.; FIORELLINI, J.P. Maintenance of osseointegration utilizing insulin therapy in a diabetic rat model. **J Periodontol.**, Boston, v. 76, n. 4, p. 621-626, apr. 2005.

LEKHOLM, U.I.; STEENBERGHE, D.V.; HERRMANN, I.; BOLENDER, C.; FOLMER, T. et al., Osseointegrated implants in the treatment of partially edentulous jaws: a prospective 5-Year multicenter study. **Maxillofac Implants.**, v. 9, p. 627-635, dec. 1994.

LEVIN, M.E.; BOISSEAU, V.C.; AVIOLI, L.V. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. **N Engl J Med.**, St. Louis, v. 294, n. 5, p. 241-245, jan. 1976.

LOCATTO, M.E.; ABRANZON, H.; CAFERRA, D.; FERNANDEZ, M.C.; ALLOATTI, R.; PUCHE, R.C. Growth and development of bone mass in untreated alloxan diabetic rats. Effects of collagen glycosylation and parathyroid activity on bone turnover. **Bone Miner.**, Rosario, v. 23, n. 2, p. 129-144, nov. 1993.

LOE, H. Periodontal disease: Sixth complication of diabetes mellitus. **Diabetes Care**; Bethesda, v.16, p. 329-334, jan. 1993.

LU, H.; KRAUT, D.; GERSTENFELD, L.C.; GRAVES, D.T. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. **Endocrinology.**, Boston, v. 144, n. 1, p. 346-352, jan 2003.

MCCANCE, D.R.; HANSON, R.L.; PETTITT, D.J.; BENETT, P.H.; HADDEN, D.R.; KNOWLER, W.C. Diagnosing diabetes mellitus – do we need new criteria? **Diabetologia.**, vol. 40, p. 247-255, mar. 1997.

MCMAHON, M.M., BISTRAN, B.R. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. **Infect Dis Clin North Am.**, Minnesota, v. 9, n. 1, p. 1-9, mar 1995.

MEALEY, B.L.; OATES, T.W. American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. **J Periodontol.**, San Antonio, v. 77, n. 8, p.1289-1303, aug 2006.

MISTRO, F.Z. et al. Diabetes mellitus: revisão e considerações no tratamento odontológico. **R. Paul. Odontol.**, São Paulo, v.25, p.15-18, 2003.

MOORE, P.A.; GUGGENHEIMER J.; ETZEL, K.R.; WEYANT, R.J.; ORCHARD, T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, Pittsburg, v. 93, n. 3, p. 281-291, sep. 2001.

MORRIS, H.F.; OCHI, S.; WINKLER, S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. **Ann Periodontol.**, Ann Arbor, v. 5, n. 1, p. 157-165, dec 2000.

MOY, P.K.; MEDINA, D.; SHETTY, V.; AGHALOO, T.L. Dental implant failure rates and associated risk factors. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Los Angeles, v. 20, n. 4, p. 569-577, 2005.

NEVINS, M.L.; KARIMBUX, N.Y.; WEBER, H.P.; GIANNOBILE, W.V.; FIORELLINI, J.P. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, Boston, v. 13, n. 5, p. 620-629, sep 1998.

OATES, T.W.; HUYNH-BA, G. Diabetes Effects on Dental Implant Survival. **Forum Implantol.**, v.8, n.2, p. 7-14, jan. 2012.

OLSON, J.W.; SHERNOFF, A.F.; TARLOW, J.L.; COLWELL, J.A.; SCHEETZ, J.P.; BINGHAM, S.F. Dental endosseous implant assessments in a type 2 diabetic population: a prospective study. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, Louisville, v. 15, n. 6, p. 811-818, nov, 2000.

ORDÓÑEZ, P.; MORENO, M.; ALONSO, A.; FERNÁNDEZ, R.; DÍAZ, F.; GONZÁLEZ, C. Insulin sensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats treated with different doses of 17beta-oestradiol or progesterone. **Exp Physiol.**, v. 92, n. 1, p. 241-249, jan. 2007.

ÖZTÜRK, Y.; ALTAN, V.M.; YILDIZOĞLU-ARI, N. Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. **Pharmacol Rev.**, v. 48, p. 69-104, feb. 1996.

QUANDT, S.A.; CHEN, H.; BELL, R.A.; ANDERSON, A.M.; SAVOCA, M.R.; KOHRMAN, T.; GILBERT, G.H.; ARCURY, T.A. Disparities in oral health status between older adults in a multiethnic rural community: The rural nutrition and oral health study. **J Am Geriatr Soc.**, San Antonio, v.57, p. 1369-1375, nov. 2009.

QUIRYNEN M.; TEUGHELS W. Microbiologically compromised patients and impact on oral implants. **Periodontol 2000.**, v. 33, p. 119-128, fev. 2003.

RODBARD, H.W.; JELLINGER, P.S.; DAVIDSON, J.A.; EINHORN, D.; GARBER, A.J.; GRUNBERGER, G.; HANDELSMAN, Y.; HORTON, E.S.; LEBOVITZ, H.; LEVY, P.; MOGHISSI, E.S.; SCHWARTZ, S.S. Statement by an american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: An algorithm for glycemic control. **Endro. Pract.** v.15, n.6, p. 540-549, Oct. 2009.

ROTHCHILD, H. Implant denture for a diabetic patient. **J Am Dent Assoc.**, v. 66, p. 217-221, 1963.

SANAI, T.; SOBKA, T.; JOHNSON, T.; ESSAWY, M.E.I.; MUCHANETA, K.; GHARBIA, O.B.; OLDROYD, S.; NAHAS, A.M.E. Expression of cytoskeletal proteins during the course of experimental diabetic nephropathy. **Diabetologia**, v. 14, p. 991-1000, jul. 2000.

SANTANA, R.B.; XU, L.; BABAKHANLOU, C.; AMAR, S.; GRAVES, D.T. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 Diabetes. **Diabetes 2003.**, Boston, v. 52, p. 150-210, jun 2010

SANTANA, R.B.; TRACKMAN, P.C. Controlled release of fibroblast growth factor 2 stimulates bone healing in an animal model of diabetes mellitus. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, Boston, v. 21, n. 5, p. 711-718, 2006.

SHERNOFF, A.F.; COLWELL, J.A.; BINGHAM, S.F. Implants for type II diabetic patients: interim report. VA Implants in Diabetes Study Group. **Implant Dent.**, Salem, v. 3, n.3, p. 183-185, 1994.

SIMMONS, K.M., MICHELS, A.W. Type 1 diabetes: A predictable disease. **World J Diabetes.**, v. 6, n. 3, p. 380-90. apr. 2015.

SPECTOR, A. Oxidative stress and disease. **J Ocul Pharmacol Ther.**, v. 6, p. 193–201, apr. 2000.

SOUZA, R.R. CASTRO, R.D.; MONTEIRO, C.H.; SILVA, S.C.; NUNES, B. N. O paciente odontológico portador de diabetes mellitus. **Pesq. Bras. Odontopediatr. Clin. Integr.**, João Pessoa, v.3, p.71-77, 2003.

STITT, A.W.; LI, Y.M.; GARDINER, T.A.; BUCALA, R.; ARCHER, D.B.; VLASSARA, H. Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGEs receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. **Am J Pathol.**, v.150, n.2, p. 523–531. feb. 1997.

SUTHAGAR, E.; SOUDAMANI, S.; YUVARAJ, S.; ISMAIL KHAN, A.; ARULDHAS, M.M.; BALASUBRAMANIAN, K. Effects of streptozotocin (STZ)-induced diabetes and insulin replacement on rat ventral prostate. **Biomedicine Pharmacotherapy.**, v. 63, n. 1, p. 43–50, jan. 2009.

TAKESHITA, F.; MURAI, K.; IYAMA, S.; AYUKAWA, Y.; SUETSUGU, T. Uncontrolled diabetes hinders bone formation around titanium implants in rat tibiae. A light and fluorescence microscopy, and image processing study. **J Periodontol.**, Fukuoka, v. 69, n.3, p.314-320, mar. 1998.

TAKESHITA, F.; IYAMA, S.; AYUKAWA, Y.; KIDO, M.A.; MURAI, K.; SUETSUGU, T. The effects of diabetes on the interface between hydroxyapatite implants and bone in rat tibia. **J Periodontol.**, Fukuoka, v. 68, n. 2, p. 180-185, feb 1997.

TAWIL, G.; YOUNAN, R.; AZAR, P.; SLEILATI, G. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, Beirut, v. 23, n. 4, p. 144-752, jul-aug, 2008.

TÓFOLI, G.R. et al. Tratamento odontológico em pacientes com diabetes mellitus. **R. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, São Paulo, v.59, p.306-310, 2005.

VERNILLO, A.T. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v.134, p.24S- 33S, oct. 2003.

WANG, F.; SONG, Y.; LI, C.X.; LI, D.H.; ZHANG, H.P.; MA AJ, Sustained release of insulin-like growth factor-1 from poly (lactide-co-glycolide) microspheres improves

osseointegration of dental implants in type 2 diabetic rats. **Eur J Pharmacol**, Shaanxi, v. 640, n. 226-232, aug. 2010.

WAUTIER, M.P.; CHAPPEY, O.; CORDA, S.; STERN, D.M.; SCHMIDT, A.M.; WAUTIER, J.L. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 280, p. 685–694, mar. 2001.

YAN, S.D.; SCHMIDT, A.M.; ANDERSON, G.M.; ZHANG, J.; BRETT, J.; ZOU, Y.S.; PINSKY, D.; STERN, D. Enhanced cellular oxidant stress by interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. **J Biol Chem.**, New York 269,9889–9897, apr. 1994.

YOUSSEF, P.I.; SIMÕES, A.X.; ZIELAK, J.C.; GIOVANINI, A.F.; DELIBERADOR, T.M.; CAMPOS, E.A. Carga imediata sobre implantes dentários – relato de caso. **Rev Sul-Bras Odontol.**, v. 6, n. 4, p. 441-446, dec. 2009.