

UNIVERSIDADE PAULISTA

**REPARO PERI-IMPLANTAR UTILIZANDO
MACROGEOMETRIA MODIFICADA DE IMPLANTES EM
RATOS DIABÉTICOS: ANÁLISE BIOMECÂNICA E DE
EXPRESSÃO GÊNICA DE MARCADORES ÓSSEOS**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós- Graduação em
Odontologia da Universidade
Paulista – UNIP, para obtenção do
título de Mestre em Odontologia.

HUGO ROBERTSON SANT'ANNA

SÃO PAULO

2021

UNIVERSIDADE PAULISTA

**REPARO PERI-IMPLANTAR UTILIZANDO
MACROGEOMETRIA MODIFICADA DE IMPLANTES EM
RATOS DIABÉTICOS: ANÁLISE BIOMECÂNICA E DE
EXPRESSÃO GÊNICA DE MARCADORES ÓSSEOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Mestre em Odontologia

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mônica Grazieli Corrêa.

HUGO ROBERTSON SANT'ANNA

SÃO PAULO

2021

Sant'Anna, Hugo Robertson.

Reparo peri-implante utilizando macrogeometria modificada no implante em ratos diabéticos: análise biomecânica e de expressão gênica de marcadores ósseos / Hugo Robertson Sant'Anna. - 2021.

16 f. : il. color.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, São Paulo, 2021.

Área de concentração: Implantodontia. Orientadora:
Prof.^a Dr.^a Mônica Grazieli Corrêa.

1. Implantes dentários. 2. Expressão gênica. 3. Reparo ósseo.
I. Corrêa, Mônica Grazieli (orientadora). II. Título.

HUGO ROBERTSON SANT'ANNA

**REPARO PERI-IMPLANTAR UTILIZANDO
MACROGEOMETRIA MODIFICADA DE IMPLANTES EM
RATOS DIABÉTICOS: ANÁLISE BIOMECÂNICA E DE
EXPRESSÃO GÊNICA DE MARCADORES ÓSSEOS**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós- Graduação em
Odontologia da Universidade
Paulista – UNIP, para obtenção do
título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

_____/____/_____
Profa. Dra. Monica Grazielle Correa
Universidade Paulista – UNIP

_____/____/_____
Profa. Dra. Fernanda Vieira Ribeiro
Universidade Paulista – UNIP

_____/____/_____
Profa. Dra. Karina Teixeira Villalpando
Pontifícia Universidade Católica Campinas – PUC Campinas

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às minhas filhas Beatriz e Luíza e à minha esposa Sandra, por terem me acompanhado nessa jornada, incentivando-me e apoiando-me, principalmente nos momentos de incerteza, em que sempre pude contar com palavras de carinho, incentivo e amor. Se vivo este momento de realização, com certeza devo isso a vocês.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e mentora Mônica, obrigado por sempre me escolher e por confiar no meu trabalho e também neste projeto, que está sendo um marco na implantodontia e em meu caminho pessoal e profissional. Sua postura e seu profissionalismo me mostraram como um docente deve se portar, sempre com o tom da sabedoria e firmeza dos argumentos. Foi um prazer o nosso convívio, mesmo que efêmero, em virtude destes tempos difíceis. Tenha-me sempre como um amigo e colaborador.

A toda equipe de Periodontia, Fabiano, Suzana, Fernanda e Márcio, pelos ensinamentos, pelo acolhimento e principalmente pela amizade. Aprendi muito com vocês e espero, no futuro, estar novamente próximo a vocês.

À Dra. Karina Villalpando, pelo seu olhar crítico, que me direcionou para a conclusão deste trabalho!

Ao mestre dos mestres, meu amigo querido Mendel Abramowicz, profissional que talvez seja um dos poucos a ter chegado ao topo da docência e, ano após ano, continua lecionando com o mesmo amor de um iniciante. Fico triste de não o ter conhecido antes, mas feliz de tê-lo encontrado.

À professora Sônia, minha homenagem, solidariedade e amizade. Na maior adversidade de sua vida, esteve ao nosso lado, ministrando suas aulas. Professora compreensiva, paciente e, mais que tudo, humana.

Ao querido James, que, na hora da correria, sempre estava pronto a nos ajudar.

A todos os colegas que tive o prazer de conhecer nesta jornada.

RESUMO

Este estudo tem como objetivo analisar o efeito de um implante de macrogeometria modificada no reparo peri-implantar e sua influência nas moléculas ósseas ao redor dos implantes em animais com diabetes mellitus (DM) induzido. Trinta ratos wistar, quinze DM e quinze não-DM foram incluídos neste estudo. O diabetes foi induzido utilizando-se estreptozotocina. Todos os animais foram submetidos à colocação de um implante de titânio em cada tíbia - Implante Controle (com macrogeometria convencional) ou Implante Teste (com macrogeometria modificada), integrando um dos grupos: Não DM + Implante Controle; Não DM + Implante teste; DM + Implante controle; DM + Implante teste. Após 30 dias, todos os implantes foram removidos para a análise do contra-torque e o tecido ósseo peri-implantar foi coletado para a análise de expressão gênica de marcadores ósseos importantes (β -catenina, Dkk1, Runx2, BMP-2, OPN e RANKL / OPG). Embora os implantes colocados em animais com DM tenham alcançado valores de contra-torque mais baixos quando comparados aos Não-DM, independentemente do macrodesign ($p < 0,05$), níveis de retenção biomecânica mais elevados foram detectados em implantes de teste quando comparados aos controles tanto em animais Não-DM quanto com DM ($p < 0,05$). Além disso, os implantes com macrodesign modificado promoveram a supra regulação dos níveis de mRNA de OPN, quando comparados aos implantes controle, tanto em animais não DM quanto em animais DM ($p < 0,05$). A macrogeometria modificada dos implantes pode beneficiar o reparo peri-implantar em condições diabéticas, favorecendo a resposta osteoimune no tecido ósseo ao redor dos implantes. Palavras-chave: Implantes dentários, expressão gênica, reparo ósseo.

ABSTRACT

This study aims to analyse the effect of a modified macrogeometry implant on peri-implant healing and its influence on bone-related molecules around implants in animals with induced diabetes mellitus (DM). Thirty wistar rats, fifteen DM and fifteen non-DM, were enrolled in this study. Diabetes was induced by streptozotocin. All animals were submitted to one titanium implant placement in each tibiae - Control implant (with conventional macrogeometry) or Test implant (with modified macrogeometry), integrating one of the groups: Non-DM + Control Implant; Non-DM + Test Implant; DM + Control Implant and DM + Test Implant. Following 30 days, all implants were removed for counter-torque and the peri-implant bone tissue was collected for the gene expression analysis of important bone-related markers (β -catenin, Dkk1, Runx2, BMP-2, OPN and RANKL/OPG). Although implants placed on DM animals have achieved lower counter-torque values when compared to Non-DM independently of macrodesign ($p < 0.05$), higher biomechanical retention levels were detected in test implants when compared to controls both in Non-DM as DM animals ($p < 0.05$). Additionally, implants with modified macrodesign promoted up-regulation of mRNA OPN levels when compared to control implants, both in Non-DM as DM animals ($p < 0.05$). The modified macrogeometry of implants may benefit the peri-implant repair in diabetic conditions, favoring the osteoimmune response in the bone tissue around implants.

Key words: dental implants, gene expression, bone repair

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 CONCLUSÃO.....	13
REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO.....	14

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é definido pela presença de hiperglicemia e é caracterizado por um grupo heterogêneo de alterações metabólicas,¹ promovendo diversas complicações na qualidade e no tempo de vida. De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), é provável que 425 milhões de pessoas apresentem diabetes mellitus em todo o mundo.²

Considerando a elevada prevalência de DM na população e a maior ocorrência de doença periodontal e perdas dentárias sucessivas nesses indivíduos,^{3,4} o uso de reabilitações com implantes dentários para substituição dentária em diabéticos é essencial para restabelecer de forma eficaz a função oclusal e estética e a qualidade de vida desses pacientes.⁵

A terapia com implantes é uma abordagem segura e previsível para a reabilitação de edentulismo completo e parcial.^{6,7,8} No entanto, alguns distúrbios, como a hiperglicemia relacionada ao DM, podem promover efeitos deletérios no reparo ósseo e comprometer a qualidade óssea.^{9,10,11,12}

Nesse sentido, inúmeros estudos demonstraram que a condição diabética também tem impacto negativo no reparo ósseo perimplantar, prejudicando a estabilidade do implante durante o período de cicatrização e promovendo uma tendência crescente de complicações do implante e perda óssea marginal.^{13,14,15,16,17,18}

Assim, a investigação de terapias com implantes mais previsíveis em pacientes diabéticos seria relevante para reverter a influência nociva do DM na consolidação óssea. Neste contexto, novos procedimentos de perfuração óssea durante a colocação do implante e implante com macrogeometria inovadora, com espaços

estratégicos entre a superfície do implante e o leito cirúrgico, denominadas de “câmaras de cicatrização”, têm sido sugeridas como abordagens capazes de beneficiar os resultados relacionados ao reparo peri-implantar.^{19,20,21}

Os mecanismos biológicos associados aos benefícios promovidos por esta modificação na macrogeometria dos implantes baseiam-se no fato de as câmaras de cicatrização serem preenchidas por coágulo sanguíneo imediatamente após a instalação do implante, contribuindo para o processo de cicatrização.^{21,22,23}

Assim, embora as roscas dos implantes dentários com configurações de câmara de cicatrização não se concentrem na estabilidade primária, esta estratégia terapêutica foi relatada como um aspecto importante para a estabilidade secundária.^{21,24,25}

Na verdade, embora os dados de investigações anteriores tenham mencionado que a interação íntima entre a superfície do implante e o leito ósseo é substancial para a estabilidade primária e subsequente osseointegração satisfatória,^{26,27} as evidências indicaram que esta condição pode promover danos na consolidação óssea peri-implante pela extensa reabsorção óssea que ocorre ao redor do implante durante a cicatrização.^{25,28,29}

Considerando esses aspectos, implantes com macrogeometria otimizada poderiam beneficiar a terapia com implantes dentários na presença de diabetes. Assim, este estudo avaliou pela primeira vez a influência de um implante com macrogeometria modificada, baseado na presença de câmara de cicatrização, no padrão de reparo peri-implante em condições diabéticas. Uma melhor compreensão dos aspectos biomecânicos e dos mecanismos moleculares relacionados ao uso do macrogeometria de implantes modificados na DM poderia subsidiar o uso dessa

estratégia para favorecer a reabilitação com implantes dentários em indivíduos diabéticos.

2 CONCLUSÃO

Dentro das limitações do presente estudo, concluiu-se, que o modelo de implante com macrogeometria modificada e câmaras de cicatrização incorporadas apresentaram uma aceleração no processo de osseointegração dos implantes. Os resultados de estabilidade e torque de remoção apresentaram resultados superiores quando comparados com implantes convencionais, tanto em ratos diabéticos quanto em ratos saudáveis.

O ensaio de expressão gênica do tecido ósseo ao redor dos implantes desta pesquisa demonstrou que o uso de uma macrogeometria de implante modificado em animais com DM promoveu a regulação positiva dos níveis de OPN, com aumento significativo deste, quando comparado com amostras de animais com DM, recebendo implantes convencionais, como também observado em animais em que não foi induzida a diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus: The epidemic continues. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 2018;38(1):1-8.
2. International Diabetes Federation. (2017). *IDF Diabetes Atlas 8th Edition.*
3. Chatrchaiwiwatana S, Ratanasiri A, Jaidee J, Soonton S. Factors related to tooth loss due to dental carries among workers in an industrial estates in Thailand. *J Med Assoc Thai.*2012;95:1-6.
4. Dannewitz B, Zeidler A. Loss of molars in periodontally treated patients: results 10 years and more after active periodontal therapy. *J Clin Periodontology* 2016; 43:53-62.
5. Kutkut A, Bertoli E, Fraser R, Pinto-Sinai G, Fuentealba HR, Studts J. A systematic review of studies comparing conventional complete denture and implants retained overdenture. *J of Prosthodontic Research* 2018; 62(1):1-9.
6. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-years survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19:119-130.
7. Moraschini V, Poubel LA, Ferreira VF, Barboza E dos S. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.*2015; 44:377-388.
8. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Factors influencing early dental implant failures. *J Dent Res.* 2016; 95(9):995-1002.
9. Souza JGO, Pereira AR, Guenther S, Dalago HR, Souza JM, Bianchini MA. Impact of local and systemic factors on additional peri-implant bone loss. *Quintecence Int Implant.* 2013; 44(5):1-10.
10. Enriquez-Peres I, Galindo-Ordonez KE, Pantoja-Ortiz CE, Martinez-Martinez JM, Acosta-Gonzales R, Munoz-Islas E. Streptozocin induced type-1 diabetes mellitus results in decreased density of CGRP sensory and TH sympathetic nerve fibers that are positively correlated with bone loss at the mouse femoral neck. *Neuroscience Lett.* 2017;655:28-34.

11. Aghaloo T, Afruns J-Pi, Moshaverinia A. The effects of systematic diseases and medications on implant osseointegration: A systematic review. 2019;34:35-49.
12. Henderson S, Ibe I, Cahill S, Chung YH, Lee FY. Bone Quality and Fracture-Healing in Type-1 and Type-2 Diabetes Mellitus. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(15):1399-1410.
13. Oats TW, Dowel S, Robinson M, MacMham CA. Glycemic Control and stabilization in type 2 diabetes mellitus. *Journal Dent Research*. 2009;88(4):367-371.
14. Wilmowsky C, Stockmann P, Harsch I, Amann K, Metzler P, Lutz R, et al. Diabetes mellitus negatively affects peri-implant bone formation in the diabetic domestic pig. *J Clin Periodontol*. 2011;38(8):771-779.
15. Ghiraldini B, Conte A, Casarin RC. Influence of glycemic control on peri-implant bone healing: 12-month outcomes of local release of bone-related factors and implant stabilization in type 2 diabetics. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(4):801-809.
16. Annibali S, Pranno N, Cristalli MP, La Monaca G, Polimeni A. Survival analysis of implant in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Implant Dent*. 2016;25(5):663-674.
17. Moraschini V, Barboza ES, Peixoto GA. The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(10):1237-1245.
18. Naujokat H, Kunzendorf B, Wiltfang J. Dental implants and diabetes mellitus-a systematic review. *Int J Implant Dent*. 2016;2(1):5.
19. Freitas ACJ, Bonfante EA, Giro G. The effect of implant design on insertion torque and immediate micromotion. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:113–118.
20. Jimbo R, Tovar N, Anchieta RB, Machado LS, Marin C, Teixeira HS, Coelho PG. The combined effects of undersized drilling and implant macrogeometry on bone healing around dental implants: an experimental study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43:1269–1275.
21. Gehrke SA, Tumedei M, Aramburú Júnior J. Histological and histomorphometrical evaluation of a new implant macrogeometry. A sheep study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3477.

22. Coelho PG, Suzuki M, Guimaraes MVM, Marin C, Granato R, GilJN, et al. Early bone healing around different implant bulk designs and surgical techniques: a study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010;12:202–208..
23. Marin C, Granato R, Suzuki M, Gil JN, JanalMN, Coelho PG. Histomorphologic and histomorphometric evaluation of various endosseous implant healing chamber configurations at early implantation times: a study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21:577–583
24. Gehrke SA, Eliers Treichel TL, Pérez-Díaz L, Calvo-Guirado JL, Aramburú Júnior J, Mazón P, de Aza PN. Impact of different titanium implant thread designs on bone healing: a biomechanical and histometric study with an animal model. *J Clin Med.* 2019;31;8(6).
25. Ikar M, Grobecker-Karl T, Karl M, Steiner C. Mechanical stress during implant surgery and its effects on marginal bone: a literature review. *Quintessence Int.* 2020;51(2):142-150.
26. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent endosseous implants. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:251-262.
27. Lioubavina-Hack N, Lang NP, Karring T. Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:244-250.
28. Campos FE, Gomes JB, Marin C, Teixeira HS, Suzuki M, Witek L, Zanetta-Barbosa D, Coelho PG. Effect of drilling dimension on implant placement torque and early osseointegration stages: An experimental study in dogs. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012, 70:43–50.
29. Monje A, Ravidà A, Wang HL, Helms JA, Brunski JB. Relationship Between Primary/Mechanical and Secondary Biological Implant Stability. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019;34:7-23.