

## Influência da diabetes mellitus na osseointegração: Uma revisão narrativa

Influence of diabetes mellitus on osseointegration: A narrative review

Influencia de la diabetes mellitus en la osteointegración: Una revisión narrativa

Recebido: 05/08/2024 | Revisado: 18/08/2024 | Aceitado: 19/08/2024 | Publicado: 23/08/2024

**Rayra Maciel de Castro**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9278-3229>

Universidade Nove de Julho, Brasil

E-mail: [rayradecastro@gmail.com](mailto:rayradecastro@gmail.com)

**Carlos Eduardo Meira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8138-8523>

Universidade Nove de Julho, Brasil

E-mail: [dr.carloseduardomeira@gmail.com](mailto:dr.carloseduardomeira@gmail.com)

### Resumo

A *Diabetes mellitus* é uma doença crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e pode ter um impacto significativo na osseointegração, o processo pelo qual um implante se integra ao osso. Esta revisão narrativa explora como a Diabetes mellitus influencia a osseointegração, analisando diversos estudos e evidências clínicas. Pacientes com Diabetes mellitus frequentemente apresentam dificuldades na cicatrização óssea e maior risco de falha de implantes devido a alterações metabólicas e inflamação crônica. Além disso, a hiperglicemia pode interferir na formação de novos vasos sanguíneos, crucial para a integração óssea. A revisão também discute estratégias potenciais para melhorar a osseointegração em pacientes diabéticos, incluindo o controle rigoroso dos níveis de glicose e o uso de biomateriais avançados. O objetivo desta revisão narrativa é fornecer uma visão dos desafios e soluções na osseointegração para pacientes com Diabetes mellitus.

**Palavras-chave:** *Diabetes Mellitus*; Osseointegração; Carga imediata em implante dentário.

### Abstract

*Diabetes mellitus* is a chronic disease affecting millions of people worldwide and can significantly impact osseointegration, the process by which an implant integrates with the bone. This narrative review explores how Diabetes mellitus influences osseointegration by analyzing various studies and clinical evidence. Patients with Diabetes mellitus often experience difficulties in bone healing and a higher risk of implant failure due to metabolic alterations and chronic inflammation. Additionally, hyperglycemia can interfere with the formation of new blood vessels, crucial for bone integration. The review also discusses potential strategies to improve osseointegration in diabetic patients, including strict glucose level control and the use of advanced biomaterials. The aim of this narrative review is to provide a comprehensive overview of the challenges and solutions in osseointegration for patients with Diabetes mellitus.

**Keywords:** *Diabetes Mellitus*; Osseointegration; Immediate dental implant loading.

### Resumen

La *Diabetes mellitus* es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo y puede tener un impacto significativo en la osteointegración, el proceso por el cual un implante se integra con el hueso. Esta revisión narrativa explora cómo la Diabetes mellitus influye en la osteointegración, analizando varios estudios y evidencias clínicas. Los pacientes con Diabetes mellitus a menudo experimentan dificultades en la cicatrización ósea y un mayor riesgo de fracaso de los implantes debido a alteraciones metabólicas e inflamación crónica. Además, la hiperglucemia puede interferir en la formación de nuevos vasos sanguíneos, crucial para la integración ósea. La revisión también discute estrategias potenciales para mejorar la osteointegración en pacientes diabéticos, incluido el control estricto de los niveles de glucosa y el uso de biomateriales avanzados. El objetivo de esta revisión narrativa es proporcionar una visión integral de los desafíos y soluciones en la osteointegración para pacientes con Diabetes mellitus.

**Palabras clave:** *Diabetes Mellitus*; Osteointegración; Carga inmediata del implante dental.

## 1. Introdução

A *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente, resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. Esta condição afeta milhões de pessoas em todo o mundo e

está associada a uma série de complicações, incluindo problemas cardiovasculares, renais, neuropatias e dificuldades na cicatrização de feridas. A hiperglicemia crônica pode levar a um estado inflamatório constante e a alterações metabólicas que comprometem a saúde geral dos tecidos, incluindo os ósseos. Essas complicações tornam a DM um fator de risco significativo para a falha de diversos procedimentos médicos, incluindo os implantes dentários (Harreiter & Roden, 2019).

A osseointegração é o processo biológico pelo qual os implantes dentários se fundem ao osso, criando uma base estável para a colocação de próteses dentárias. Este processo é crucial para o sucesso dos implantes dentários a longo prazo. No entanto, em pacientes com DM, a osseointegração pode ser prejudicada devido a vários fatores, como a redução da formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), diminuição da atividade osteoblástica e aumento da reabsorção óssea. A hiperglicemia também pode afetar negativamente a resposta imunológica e a cicatrização das feridas ao redor dos implantes, aumentando o risco de infecções e de falhas nos implantes. Assim, a DM representa um desafio significativo para os profissionais de saúde bucal que buscam garantir o sucesso dos implantes dentários em pacientes diabéticos (Hua et al., 2020).

Embora a relação entre DM e osseointegração tenha sido objeto de diversos estudos, ainda existem lacunas significativas na pesquisa científica. Há uma necessidade crescente de entender melhor os mecanismos exatos pelos quais a hiperglicemia afeta a osseointegração e de desenvolver intervenções eficazes para mitigar esses efeitos. A maioria dos estudos existentes se concentra em observações clínicas, mas há uma falta de pesquisas experimentais e longitudinais que possam fornecer insights mais detalhados sobre as interações biológicas envolvidas. Além disso, são necessárias mais investigações sobre o papel de novos biomateriais e abordagens terapêuticas, como o uso de medicamentos antidiabéticos e terapias regenerativas, que possam melhorar os resultados dos implantes dentários em pacientes com DM (Corrêa et al., 2021).

O objetivo desta revisão narrativa é fornecer uma visão dos desafios e soluções na osseointegração para pacientes com Diabetes mellitus. A revisão busca identificar as principais dificuldades enfrentadas por pacientes diabéticos em procedimentos de implante, bem como avaliar as evidências clínicas disponíveis sobre a eficácia de diferentes estratégias terapêuticas. Além disso, pretende-se discutir possíveis abordagens inovadoras para melhorar os resultados de osseointegração em indivíduos com DM, fornecendo subsídios para a prática clínica e para futuras pesquisas na área.

## 2. Metodologia

Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de acordo com as especificações de Rother, (2007). A coleta de dados ocorreu nas bases PubMed, LILACS e Scielo, indicando no campo de pesquisa os seguintes descritores: “Diabetes Mellitus”, “Osseointegração” e “Carga Imediata em Implante Dentário”.

Para a pesquisa avançada, correlacionando os termos, os operadores booleanos <and> e <or> foram utilizados. Não houve restrição para o tipo de literatura a ser inserido nas referências. A análise para seleção dos artigos foi do tipo qualitativa, integrando toda e qualquer metodologia de pesquisa.

## 3. Resultados e Discussão

DM refere-se a um grupo de doenças metabólicas cujo achado comum é a elevação dos níveis de glicose no sangue, conhecida como hiperglicemia. A hiperglicemia severa leva a sintomas clássicos como poliúria, polidipsia, fadiga e queda no desempenho, perda de peso inexplicável, distúrbios visuais e susceptibilidade a infecções, até cetoacidose ou síndrome hiperosmolar não cetótica com risco de coma. A hiperglicemia crônica também causa distúrbios na secreção e/ou ação da insulina e está associada a danos e disfunções a longo prazo em vários tecidos e órgãos (olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos) (Cloete, 2022).

O diagnóstico de diabetes é realizado com base na glicose de jejum, teste oral de tolerância à glicose (OGTT) ou

hemoglobina A1c (HbA1c). A hiperglicemia desenvolve-se continuamente, e as perturbações da glicemia em jejum e pós-prandial apresentam diferentes trajetórias temporais. Os valores de referência estabelecidos não estão completamente de acordo na identificação de pacientes com diabetes, além de todos os testes estarem sujeitos a variabilidade, sendo necessária a repetição do teste ou a confirmação do resultado por outro teste, exceto na presença de sintomas clínicos clássicos (Darenskaya et al., 2021. Gomes et al., 2022).

A glicose de jejum e o OGTT são métodos diagnósticos utilizados independentemente da idade e do sexo, por meio da medição de níveis elevados de glicose em pelo menos dois dias diferentes. No caso de suspeita clínica e resultados contraditórios, o diagnóstico é confirmado pelo OGTT. Atualmente, considera-se “normais” os valores de glicose em jejum no plasma venoso inferiores a 100 mg/dl (inferiores a 5,6 mmol/l). Valores mais baixos não excluem a presença de um distúrbio no metabolismo da glicose ou danos subsequentes. A escolha dos valores de referência baseia-se na relação contínua entre níveis elevados de glicose no sangue (em jejum e duas horas após a carga oral de glicose) e o aumento do risco de complicações subsequentes (Kerner, Brückel, German Diabetes Association, 2014).

A DM é amplamente reconhecida como um fator de risco significativo para a osseointegração de implantes dentários. Pacientes diabéticos frequentemente apresentam desafios adicionais no processo de cicatrização óssea, o que pode levar a uma maior taxa de falha dos implantes. A hiperglicemia crônica, característica da DM, provoca uma série de alterações metabólicas e inflamatórias que comprometem a qualidade do osso e a capacidade do organismo de integrar eficientemente o implante dentário. Essas complicações tornam essencial a compreensão dos mecanismos pelos quais a diabetes influencia a osseointegração para melhorar as estratégias de tratamento e os resultados clínicos (Papazafiropoulou, 2024).

A hiperglicemia persistente em pacientes diabéticos resulta em um ambiente biológico prejudicial à formação óssea. A hiperglicemia leva à formação de produtos de glicação avançada (AGEs), que se acumulam nos tecidos e comprometem a função celular. Esses AGEs interferem na função dos osteoblastos, células responsáveis pela formação de novo osso, e promovem a apoptose dos osteócitos, células que mantêm o tecido ósseo. Além disso, os AGEs aumentam a atividade dos osteoclastos, células envolvidas na reabsorção óssea, resultando em um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, crucial para a osseointegração bem-sucedida (Nibali et al., 2022. Pereira et al., 2023).

Além das alterações celulares diretas, a diabetes também afeta a osseointegração através da disfunção vascular. A hiperglicemia crônica causa danos aos vasos sanguíneos, resultando em microangiopatia, que compromete o fluxo sanguíneo para os tecidos ósseos. O fluxo sanguíneo reduzido limita a entrega de oxigênio e nutrientes essenciais para o processo de cicatrização óssea e a integração do implante. A angiogênese, ou a formação de novos vasos sanguíneos, também é prejudicada pela diabetes, dificultando ainda mais a regeneração óssea ao redor do implante (Chen et al., 2013).

A inflamação crônica associada à DM é outro mecanismo pelo qual a doença impacta negativamente a osseointegração. A hiperglicemia aumenta os níveis de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, que são conhecidas por interferirem na cicatrização de feridas e na formação óssea. Esse estado inflamatório persistente não apenas atrasa o processo de cicatrização, mas também cria um ambiente catabólico que favorece a degradação do osso existente. Como resultado, os pacientes diabéticos apresentam uma maior taxa de falha dos implantes dentários, destacando a necessidade de abordagens terapêuticas específicas para melhorar os resultados nesses indivíduos (Singh et al., 2019).

A presença elevada de TNF- $\alpha$  e IL-6 no ambiente inflamatório gerado pela hiperglicemia crônica interfere diretamente na atividade dos osteoblastos, células responsáveis pela síntese da matriz óssea e pela mineralização do osso novo. Essas citocinas inflamatórias promovem um ambiente catabólico que inibe a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos, comprometendo a capacidade do osso de se regenerar e integrar o implante. Além disso, a IL-6 tem sido associada ao aumento da atividade osteoclástica, células que reabsorvem o osso, levando a um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea (Chambrone & Palma, 2019).

Esse ambiente inflamatório não apenas atrasa o processo de cicatrização, mas também aumenta a susceptibilidade a infecções ao redor do local do implante, um fator crítico para a osseointegração. O TNF- $\alpha$  e a IL-6 exacerbam a resposta inflamatória, prolongando a fase inflamatória da cicatrização e impedindo a progressão normal para as fases subsequentes de reparo e remodelação óssea. A inflamação persistente resulta em uma qualidade óssea inferior ao redor do implante, dificultando a ancoragem estável e duradoura dele (Sykara et al., 2022).

Portanto, a hiperglicemia associada à DM cria um ambiente desfavorável para a osseointegração de implantes dentários através do aumento de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6. Esses mediadores inflamatórios prejudicam a cicatrização de feridas e a formação óssea ao interferir na função dos osteoblastos e aumentar a atividade dos osteoclastos, além de prolongar a inflamação e aumentar o risco de infecção. A compreensão desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes que possam melhorar os resultados dos implantes dentários em pacientes diabéticos, incluindo o controle rigoroso dos níveis de glicose e o uso de terapias anti-inflamatórias direcionadas (Ladha et al., 2017).

Uma revisão sistemática publicada por Jiang et al., (2021), teve como objetivo explorar a possível associação entre DM e complicações com implantes dentários. Os resultados indicaram que houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à perda óssea marginal, profundidade de sondagem e sangramento ao redor dos implantes dentários, e indivíduos sem diabetes apresentaram taxas de complicação menores. Além disso, na análise de subgrupo realizada com o tempo de carga e os níveis de HbA1c, foi encontrada uma associação mais evidente na carga imediata para a profundidade de sondagem. Além disso, os resultados da análise de sangramento ao redor dos implantes dentários sugeriram que, à medida que o nível de HbA1c aumenta, o sangramento dos tecidos ao redor do implante também aumenta. Com relação às complicações dos implantes dentários, houve diferenças estatisticamente significativas a favor dos pacientes sem DM.

Corroborando os autores anteriores, Wagner et al., (2022), objetivaram em sua revisão sistemática atualizar a literatura atual sobre os efeitos do pré-diabetes e DM no sucesso dos implantes dentários. Os autores concluíram que os procedimentos de implante dentário representam uma forma segura de reabilitação oral em pacientes com pré-diabetes ou diagnosticados com DM, desde que as precauções adequadas sejam seguidas. Assim, sob condições controladas, ainda não há contraindicação para a cirurgia de implante dentário em pacientes com DM ou condições pré-diabéticas. Assim, Moraschini, Barboza & Peixoto, (2016), sugeriram em seu estudo que o número de falhas de implante não difere entre indivíduos diabéticos e não diabéticos. Além disso, os resultados da comparação entre indivíduos com diabetes tipo 1 e 2 não mostraram diferença no número de falhas. Com relação à perda óssea marginal, houve uma diferença estatisticamente significativa a favor dos indivíduos não diabéticos.

Por fim, Aghaloo et al., (2019), objetivaram avaliar o efeito de distúrbios sistêmicos, incluindo diabetes e osteoporose, na osseointegração do implante. Os resultados indicaram que embora a literatura não demonstre que o diabetes afeta negativamente a osseointegração do implante, a maioria dos estudos se concentra em diabéticos bem controlados e no uso de antibióticos profiláticos. Além disso, os estudos mostraram aumento de complicações ósseas e de tecidos moles a longo prazo. Para a osteoporose, estudos e revisões recentes também não demonstram uma taxa de osseointegração menor. No entanto, deve-se ter cautela com esses pacientes devido ao risco de osteonecrose dos maxilares (ONJ), especialmente em pacientes com malignidades ósseas.

#### **4. Conclusão**

A DM é uma condição crônica que apresenta desafios significativos para a osseointegração, principalmente devido às suas implicações metabólicas e inflamatórias. Pacientes diabéticos frequentemente enfrentam dificuldades na cicatrização

óssea e um risco elevado de falha de implantes. A hiperglicemia persistente pode prejudicar a formação de novos vasos sanguíneos e interferir nos processos de regeneração óssea, tornando a osseointegração menos eficiente. Estudos revisados nesta narrativa demonstram que a diabetes não controlada é um fator de risco importante para complicações em procedimentos de implante. Portanto, a compreensão aprofundada dos mecanismos pelos quais a diabetes afeta a osseointegração é crucial para desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes.

Futuros trabalhos na área devem focar em estratégias para mitigar os efeitos adversos da DM na osseointegração. Pesquisas adicionais são necessárias para explorar o impacto do controle rigoroso da glicemia na melhoria dos resultados de implantes em pacientes diabéticos. Além disso, o desenvolvimento de novos biomateriais e revestimentos de implantes que possam promover a cicatrização óssea em ambientes metabólicos comprometidos deve ser uma prioridade. Estudos clínicos de longo prazo também são essenciais para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas e para desenvolver protocolos clínicos que possam ser implementados na prática odontológica e ortopédica.

## Referências

- Aghaloo, T., Pi-Anfruns, J., Moshaverinia, A., Sim, D., Grogan, T., & Hadaya, D. (2019). The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 34, s35–s49.
- Chambrone, L., & Palma, L. F. (2019). Current status of dental implants survival and peri-implant bone loss in patients with uncontrolled type-2 diabetes mellitus. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 26(4), 219–222.
- Chen, H., Liu, N., Xu, X., Qu, X., & Lu, E. (2013). Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis. *PLoS one*, 8(8), e71955.
- Cloete L. (2022). Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))* : 1987, 37(1), 61–66.
- Corrêa, M. G., Ribeiro, F. V., Pimentel, S. P., Benatti, B. B., Felix Silva, P. H., Casati, M. Z., & Cirano, F. R. (2021). Impact of resveratrol in the reduction of the harmful effect of diabetes on peri-implant bone repair: bone-related gene expression, counter-torque and micro-CT analysis in rats. *Acta odontologica Scandinavica*, 79(3), 174–181.
- Darenskaya, M. A., Kolesnikova, L. I., & Kolesnikov, S. I. (2021). Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 171(2), 179–189.
- Gomes, A. V. S. F., Vieira, M. C. de S., Flor, L. C. de S., Trinta, L. B., Sousa, A. C. A., Santos, A. C. C., Coelho, Y. B. S., Lindoso, E. T. C., Mousinho, L. E. C., Campos, S. M., Almeida, J. C., Freitas, C. V. S. de, Demétrio, M. S., Bazán, J. M. N., & Agostinho, C. N. L. F. (2022). Influência da cirurgia bariátrica no tratamento com implantes dentários. *Research, Society and Development*, 11(1), e48411125090.
- Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 131(Suppl 1), 6–15.
- Hua, Y., Bi, R., Li, Z., & Li, Y. (2020). Resveratrol treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 38(10), 2113–2119.
- Jiang, X., Zhu, Y., Liu, Z., Tian, Z., & Zhu, S. (2021). Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and meta-analysis. *Acta odontologica Scandinavica*, 79(1), 9–18.
- Kerner, W., Brückel, J., & German Diabetes Association (2014). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 122(7), 384–386.
- Ladha, K., Sharma, A., Tiwari, B., & Bukya, D. N. (2017). Bone augmentation as an adjunct to dental implant rehabilitation in patients with diabetes mellitus: A review of literature. *National journal of maxillofacial surgery*, 8(2), 95–101.
- Moraschini, V., Barboza, E. S., & Peixoto, G. A. (2016). The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(10), 1237–1245.
- Nibali, L., Gkraniias, N., Mainas, G., & Di Pino, A. (2022). Periodontitis and implant complications in diabetes. *Periodontology 2000*, 90(1), 88–105.
- Papazafiropoulou A. K. (2024). Diabetes management in the era of artificial intelligence. *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*, 9, e122–e128.
- Pereira, D. K. S. de C., Silva, M. E. da, & Oliveira, A. H. M. de. (2023). Diabetes e implantes dentários: A importância da osseointegração no sucesso do tratamento. *Research, Society and Development*, 12(13), e135121344296.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm*, 20(2).

- Singh, K., Rao, J., Afsheen, T., & Tiwari, B. (2019). Survival rate of dental implant placement by conventional or flapless surgery in controlled type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 30(4), 600–611.
- Sykara, M., Maniatakos, P., Tentolouris, A., Karoussis, I. K., & Tentolouris, N. (2022). The necessity of administrating antibiotic prophylaxis to patients with diabetes mellitus prior to oral surgical procedures-a systematic review. *Diabetes & metabolic syndrome*, 16(10), 102621.
- Wagner, J., Spille, J. H., Wiltfang, J., & Naujokat, H. (2022). Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an update. *International journal of implant dentistry*, 8(1), 1.