

Luís Cláudio Morato

**Medicamentos que Influenciam na Osseointegração
Uma revisão a respeito de Anti-Inflamatórios, Bisfosfonatos e Estatinas**



Belo Horizonte
Faculdade de Odontologia – UFMG
2015

Luís Cláudio Morato

**Medicamentos que Influenciam na Osseointegração
Uma revisão a respeito de Anti-Inflamatórios, Bisfosfonatos e Estatinas**

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof Dr. Marcus Guimarães



Belo Horizonte
Faculdade de Odontologia – UFMG
2015

FICHA CATALOGRÁFICA

M831m 2015 MP	<p>Morato, Luís Cláudio</p> <p>Medicamentos que influenciam na osseointegração: uma revisão a respeito de anti-inflamatórios, bisfosfonatos e estatinas / Luís Cláudio Morato. – 2015. 86 f.: il.</p> <p>Orientador: Marcus Martins Guimarães</p> <p>Monografia (Especialização) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.</p> <p>1. Preparações medicamentosas. 2. Osseointegração. I. Guimarães, Marcus Martins. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.</p>
---------------------	---

Folha de Aprovação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha
Belo Horizonte – MG – 31.270-901 – Brasil
Tel. (31) 3409-2470 Fax: (31) 3409-2472
Site: www.odonto.ufmg.br – posgrad@odonto.ufmg.br



Ata da Comissão Examinadora para julgamento de Monografia do aluno, Luis Claudio Morato do **Curso de Especialização em Implantodontia**, realizado no período de 25/03/ 2013 a 26/04/2015.

Aos 23 (vinte e três) dias do mês de Abril de 2015, no horário de 08:00 às 12:00 e de 14:00 às 18:00 horas, na sala da Pós-Graduação (3403) da Faculdade de Odontologia, reuniu-se a Comissão Examinadora, composta pelos professores :

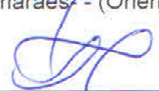
- Marcus Martins Guimarães -(Orientador) FO/UFMG
- Célio Soares de Oliveira Junior FO/UFMG
- Paulo Henrique Fonseca Martins FO/UFMG
- Ricardo Rodrigues Vaz FO/UFMG
- Vinicius de Magalhães Barros– FO/UFMG

Em sessão pública foram iniciados os trabalhos relativos à apresentação da monografia intitulada "Medicamentos que influenciam na Osseointegração . Uma revisão de Anti-Inflamatórios , Bisfosfonatos e Estatinas."

Terminadas as arguições, passou-se à apuração final. A nota obtida pelo aluno foi **85** pontos, e a Comissão Examinadora decidiu por bem, considerá-lo **APROVADO**. Para constar, eu, *Marcus Martins Guimarães*, Presidente da Comissão lavrei a presente ata que assino, juntamente com os demais membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 23 de Abril 2015.



Marcus Martins Guimarães - (Orientador) - FO/UFMG



Vinicius de Magalhães Barros– FO/UFMG



Célio Soares de Oliveira Júnior FO/UFMG



Paulo Henrique Fonseca Martins- FO/UFMG



Ricardo Rodrigues Vaz- FO/UFMG

RESUMO

A administração de fármacos pode influenciar vários aspectos metabólicos do organismo e com a osseointegração não poderia ser diferente. Dos fármacos aqui estudados, os anti-inflamatórios não esteroides ainda são motivo de grande discussão na literatura. É indiscutível que as prostaglandinas exercem influência na homeostase óssea, porém não se sabe se os efeitos da inibição da síntese destas, pelos anti-inflamatórios não esteroides, são suficientes para algum motivo de preocupação durante a instalação de implantes.

O uso prolongado de anti-inflamatórios esteroides e bisfosfonatos pode ser preocupante. O primeiro por causar inúmeras alterações fisiológicas, sendo de relevância o surgimento de osteoporose e a inibição do eixo hipotálamo-hipofisário. O segundo pelo surgimento de osseonecrose dos maxilares

Assim como as estatinas, o uso tópico de bisfosfonatos tem parecido promissor, pois aumentam a taxa de formação óssea, através da promoção da atividade osteoblástica e inibindo a atividade osteoclástica. Não existem relatos de osseonecrose dos maxilares associado ao uso de estatinas, ao contrário dos bisfosfonatos.

Apesar de extensas discussões e controvérsias na literatura alguns medicamentos aqui estudados podem ter influências tanto positivas quanto negativas no sucesso de implantes ou enxertos ósseos.

Palavras Chave: Medicamentos Osseointegração Enxertos

ABSTRACT

The use of drugs can influence several metabolic aspects in the body and osseointegration could not be different. Of the drugs studied here, the nonsteroidal anti-inflammatory drugs are of great concern in the literature. It is indisputable that prostaglandins have effects on bone homeostasis. But it is not known that the effects of inhibition of the synthesis of these non steroidal anti-inflammatories are sufficient for some concern during the installation of dental implants.

The prolonged use of steroidal anti-inflammatory drugs and bisphosphonates can be worrisome. The first can cause numerous physiological changes, like the osteoporosis and inhibition of the hypothalamic-pituitary axis. Already the latter one has been of concern by osseonecrosis of the jaws.

However, like statins, the topical use of bisphosphonates has seemed promising. Statins commonly used in the treatment of hyperlipidemia, as bisphosphonates increase bone formation rate, by promoting the osteoblastic activity and inhibiting osteoclast activity. However, there are no reports of jaws osseonecrose associated with its use, unlike bisphosphonates.

As we have seen, despite extensive discussions and controversies in the literature, we can see that the use of the studied medications, can have both positive and negative influences on the success of implants or bone grafts

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fisiologia óssea: Fonte Marx, 2007 -----	15
Figura 2 Osteoclasto vivo com sete núcleos Fonte Valkealahti-----	15
Figura 3 Efeitos das prostaglandinas no processo de cicatrização de fraturas ----	24
Figura 4 Estudo de Ribeiro 2007 -----	27
Figura 5 Estudo de Arantes, 2011 -----	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
BMP	Proteína Óssea Morfogenética
COX	Ciclooxigenase
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1
IGF-2	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-2
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
M-CSF	Fator estimulador de colônias de macrófagos
OPG	Osteoprotegerina
PG	Prostaglandina
PGDF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
RANK	Receptor Ativador de Fator Nuclear <i>kappa-B</i>
RANKL	Ligante do receptor do fator nuclear <i>kapa B</i>
TGB- β 1	fator de crescimento transformador beta 1
VEGF	Fatores de Crescimento vascular endotelial

Sumário

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	9
2.1	OBJETIVO GERAL:	9
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS;	9
3	METODOLOGIA	10
4	REVISÃO DA LITERATURA	11
4.1	O OSSO COMO UM TECIDO	11
4.1.1	<i>Osteoblastos</i>	12
4.1.2	<i>Osteoclastos</i>	14
4.2	AGENTES FARMACOLÓGICOS QUE ALTERAM O METABOLISMO ÓSSEO	16
4.2.1	<i>Anti-Inflamatórios não esteroides</i>	16
4.2.1.1	Prostaglandinas	16
4.2.1.1.1	Definição e fisiologia	16
4.2.1.1.2	Síntese de Prostaglandinas	17
4.2.1.1.3	Ciclooxigenases	18
4.2.1.1.4	Prostaglandinas na Homeostase óssea	19
4.2.1.1.5	Papel das prostaglandinas na osseointegração	24
4.2.1.2	Anti-Inflamatórios Não Esteroides e Osseointegração	24
4.2.1.2.1	Efeitos negativos	25
4.2.1.2.2	Efeitos Positivos	29
4.2.1.3	Anti-Inflamatório não Esteróide e Cicatrização Óssea	29
4.2.1.3.1	Experimentos com animais	29
4.2.1.3.1.1	Não influencia a cicatrização óssea	32
4.2.1.3.2	Estudos in vitro	33
4.2.1.3.2.1	Efeitos dos Anti-Inflamatórios nos osteoblastos	33
4.2.1.4	Efeitos dos Anti-Inflamatórios na cicatrização alveolar	34
4.2.2	<i>Anti Inflamatórios Esteróides</i>	37
4.2.2.1	Considerações Especiais em Terapia de implantes em paciente em uso Crônico de corticosteroides	38
4.2.2.1.1	Inibição do Eixo Hipotálamo Pituitário Adrenal	39
4.2.2.1.2	Efeito dos Anti Inflamatórios Esteróides na Imunossupressão	41
4.2.2.1.3	Influência dos Anti-Inflamatórios Esteróides na Osteoporose	42
4.2.2.1.3.1	Recomendações para a instalação de implantes em pacientes osteoporóticos	44
4.2.2.1.3.2	Osteoporose e Implante Dentário	46
4.2.3	<i>Bisfosfonatos</i>	49
4.2.3.1	Classificação	49
4.2.3.2	Indicações	50
4.2.3.3	Mecanismo de Ação	50
4.2.3.4	Osteonecrose	51
4.2.3.4.1	Osteonecrose - Causas	52
4.2.3.4.2	Osteonecrose – Fatores Agravantes	53
4.2.3.4.3	Osteonecrose – Recomendações	54
4.2.3.5	Bisfosfonatos e implantes	55
4.2.3.5.1	Uso Sistêmico	55
4.2.3.5.2	Uso Local	56
4.2.3.6	Bisfosfonatos e Enxertos Ósseos	57
4.2.4	<i>Estatinas</i>	59
4.2.4.1	Estatinas e o tecido ósseo	59
4.2.4.1.1	Estimula a formação óssea	59
4.2.4.1.2	Não estimula a formação óssea	61
4.2.4.2	Efeitos das Estatinas sobre Implantes	61
4.2.4.3	Efeitos das estatinas sobre o alvéolo Dentário	63
4.2.4.4	Uso Tópico	64
5	DISCUSSÃO	65
5.1	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES	65
5.2	ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES	70
5.3	BISFOSFONATOS	73
5.4	ESTATINAS	75
6	CONCLUSÃO	77
7	BIBLIOGRAFIA:	78

1 INTRODUÇÃO

A reabilitação oral por implantes dentários constitui uma realidade e um avanço inquestionável nos dias atuais. As altas taxas de sucesso, que variam entre 90 a 95% dos casos, (Beilker & Flemming, 2003) permitem resultados previsíveis e satisfatórios.

Este sucesso pode ser influenciado por inúmeros fatores: o domínio da técnica de instalação e restauração protética, nível ósseo adequado e o bom critério de seleção de pacientes pelo profissional. É importante frisar que a maioria dos candidatos à implante apresentam idade mais avançada em uso de vários medicamentos.

É de conhecimento que algumas doenças sistêmicas e o medicamentos em uso por alguns pacientes podem exercer influência sobre o metabolismo ósseo que pode levar a complicações ou insucesso em enxertos ósseos e implantes.

Os agentes farmacológicos podem atuar diretamente sobre o metabolismo ósseo. Como alguns exercem influência sobre as células, proteínas e outras substâncias deste tecido, podem prejudicar a instalação de implantes ou até mesmo então terem efeitos benéficos

Desta forma, antes de se iniciar qualquer planejamento para uma cirurgia de instalação de implantes ou execução de enxertos ósseos, a história médica do paciente deve ser revista. Em alguns casos uma avaliação médica mais aprofundada pode ser solicitada. Dependendo das condições fisiológicas do paciente, o procedimento poderá ou não ser realizado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Avaliar o papel de diferentes fármacos de uso sistêmico no processo de osseointegração

2.2 Objetivos específicos;

- 1) Descrever os medicamentos que interferem na implantodontia
- 2) Descrever os mecanismos de ação dos medicamentos no metabolismo ósseo
- 3) Determinar os medicamentos com efeitos positivos para o tecido ósseo.
- 4) Determinar os medicamentos com efeitos negativos para o tecido ósseo.

3 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado a partir de várias etapas de pesquisas e de levantamentos, para se obter maior embasamento sobre o assunto. A etapa inicial consistiu em fazer uma pesquisa genérica na base de dados PUBMED, a fim de saber quais medicamentos poderiam afetar a osseointegração ou o metabolismo ósseo. Assim com os termos “Drugs Osseointegration” se obteve um total de 305 artigos e “Drugs Bone Healing” , 1589 artigos.

Como critério de seleção e descoberta, foram incluídos artigos, cujos títulos tinham relevância ao tema e fármacos, que em artigos de revisão de literatura ou em experimentos, de alguma forma influenciavam na cicatrização óssea e osseointegração. Foram excluídos aqueles que citavam doenças metabólicas, tais como Diabetes, uso concomitante de biomateriais e os que não tinham relevância ao tema. Não foram excluídos artigos que citavam a presença de osteoporose.

Segundo estes critérios obteve os seguintes grupos farmacológicos:: Anti-Inflamatórios Não Esteroides; Bisfosfonatos Anti-Inflamatórios Esteroides, as Estatinas, Ciclosporina e Anticoagulantes.

Em outra etapa da pesquisa, foram feitos cruzamentos entre as classes de medicamentos encontrados, utilizando os termos Osseointegration, Dental Implants, Bone Healing. Inicialmente se deu preferência na seguinte ordem: Artigos de Revisão sistemática de literatura, Artigos de Caso Controle e artigos experimentais. Em cada pesquisa foram incluídos os critérios de exclusão acima.

A Ciclosporina e os Anticoagulantes foram excluídos deste estudo por ter-se encontrado poucos artigos relevantes, insuficientes para se fazer uma revisão literária.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 O OSSO COMO UM TECIDO

O osso é um tecido conjuntivo que além da parte orgânica e inorgânica é formado também por um conjunto de células e matriz extracelular (Silva, 2010). A matriz extracelular e mineralizada, confere propriedades ideais para a realização de funções de suporte e proteção do organismo vertebrado. (Oliveira, 2010).

Trata-se de uma estrutura bifásica. A parte inorgânica é sólida e constituída basicamente por hidroxiapatita pobremente cristalizada. É responsável por duas funções principais: atuar como reservatório iônico e como estrutura responsável pelas propriedades mecânicas do tecido ósseo e osso como um órgão. A associação de hidroxiapatita com fibras de colágeno é a responsável pela dureza e resistência do tecido ósseo (Marx, 2007; Valkealahti, 2008; Silva, 2010)

Dos minerais presentes na estrutura inorgânica óssea, o cálcio constitui o principal mineral. Além de sua importância no tecido ósseo, desempenha inúmeras funções fundamentais no organismo cujo controle é regulado pelo paratormônio, Vitamina D3 e calcitonina (Silva, 2010)

A matriz orgânica é composta de colágeno tipo I que é o principal componente proteico do osso. É constituída por moléculas ligadas em paralelo, formando fibrilas e reagrupadas na matriz extracelular, por onde formam as fibras que são estendidas ao longo das linhas de força tensional do osso. O restante da matriz orgânica é composto por outras proteínas não colágenas cujo papel não está bem esclarecido. As mais abundantes são osteonectina, osteocalcina e a sialoproteína óssea (Silva, 2010). Existem também outras proteínas como BMP, fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 e 2 (IGF-1 e IGF-2). (Marx, 2007; Valkealahti, 2008)

As células ósseas compreendem basicamente quatro tipos que podem ser classificados de acordo com suas funções: 1- Os osteoblastos: célula diferenciada e responsável pela produção da matriz óssea e é também associada à calcificação da matriz; 2- osteoclastos: células com função de reabsorção óssea; 3-osteócitos: célula óssea madura que está englobada pela matriz; 4- células fonte da linhagem óssea (células mesenquimais indiferenciadas). (Marx, 2007; Silva, 2010)

O ganho ou perda de massa óssea é resultado do balanço da reabsorção óssea pelos osteoclastos(derivados de células hematopoiéticas) e da formação dos osteoblastos (derivados de células mesenquimais), bem como o controle

complexo de hormônios.(Blackwell, 2010). Enquanto os osteoclastos maduros sofrem apoptose, após completarem a reabsorção, alguns osteoblastos se tornam quiescentes ou são incorporados à matriz óssea como osteócitos. (Blackwell, 2010).

4.1.1 OSTEOLASTOS

Os osteoblastos são células mesenquimais diferenciadas originados do periósteo ou estroma da matriz óssea. São responsáveis pela formação óssea, através da síntese e secreção de compostos orgânicos e inorgânicos da matriz extracelular, denominada de osteóide. Também concentram fosfato e cálcio e participam da mineralização desta matriz. (Leite, 2005; Marx, 2007 Giannobile, et al, 2008; Oliveira, 2010).

Tem normalmente forma circular (Nakamura, 2007) ou cuboidal. Possuem um amplo núcleo oval (Valkealahti, 2008) e ficam sobre a superfície óssea. As células ativas têm como característica, apresentar uma quantidade de osteóide sob as mesmas. Quanto mais ativas, maior a quantidade produzida (Nakamura, 2007). Contém a enzima fosfatase alcalina e sintetizam osteocalcina, se distinguindo de outras células ósseas pela expressão de colágeno tipo I e osteopontina (Valkealahti, 2008)

Os osteoblastos são também responsáveis pela produção de proteínas colágenas e não colágenas do osso como osteocalcina, sialoproteína óssea, osteopontina e osteonectina . O componente orgânico da matriz óssea produzida pelos osteoblastos é predominantemente constituído por colágeno tipo I (85%), com pequenas quantidades de colágeno tipo III e V (5%). As proteínas não colágenas da matriz perfazem os 10% restantes. São importantes na mineralização, já que organizam a matriz extracelular, controlam as interações célula-célula, célula-matriz e enviam sinais para as células ósseas. A mineralização da matriz é regulada por proteínas e por enzimas, principalmente a fosfatase alcalina. Um aumento no nível desta enzima marca o início da mineralização e a diferenciação de células osteogênicas em osteoblastos (Oliveira, 2010)

Como os osteoblastos não possuem capacidade para migração e diferenciação, esta função é feita por células osteoprogenitoras. Elas possuem capacidade intrínseca em se diferenciarem nestas células formadoras ósseas. Esta formação é mediada pela presença de fatores osteoindutores ou osteopromotores

como as proteínas morfogenéticas (BMP) e outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PGDF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF). (Giannobile, 2008)

As células osteoprogenitoras podem ser determinadas ou induzidas. As determinadas estão presentes na medula óssea, no endósseo e periósteo. As induzidas são representadas por células mesenquimais indiferenciadas, presentes em outros órgãos e tecidos, que mediante um estímulo específico, conseguem se diferenciar em células osteoprogenitoras. (Giannobile, 2008)

Após a formação óssea podem se diferenciar em dois tipos celulares: Células ósseas de revestimento ou osteócitos. (Giannobile, 2008)

As células ósseas de revestimento apresentam formato achatado e com poucas organelas e não têm atividade sintética (Nakamura, 2007; Giannobile, 2008). Já os osteócitos correspondem aos osteoblastos maduros cercados pela matriz óssea, ocupando as lacunas de onde partem canaliculos que permitem a comunicação com células vizinhas. (Leite, 2005; Marx, 2007). Correspondem às células ósseas mais abundantes e estão conectadas entre si por seus processos citoplasmáticos através dos quais nutrientes e oxigênio do sangue os alcançam. Muitos autores sugerem que esta célula controla a remodelação óssea, e estão relacionados na participação da homeostase do cálcio sanguíneo, bem como, na transmissão de informações para outras células ósseas sobre cargas mecânicas.) Danos à matriz óssea afeta-los diretamente pela interrupção de sua comunicação ou alterando sua troca metabólica. (Leite, 2005; Marx, 2007; Giannobile, 2008)

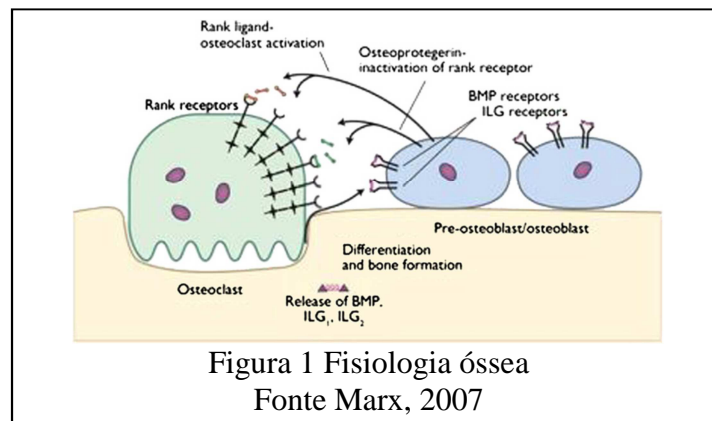
Os osteoblastos estão também envolvidos na reabsorção óssea, dando limites ao processo, aumentando-o ou diminuindo-o através da secreção de matriz de metaloproteínases estimulando a reabsorção mediada por osteoclastos (Mark, 2007; Valkealahti, 2008).

Para aumentar a reabsorção a célula secreta o RANKL e para diminuí-la secreta o OPG, um ligante falso que compete com o RANKL ligando-se ao receptor deste na membrana da célula osteoclástica, conforme visto na figura 1. (Marx, 2007).

Para inibir a reabsorção óssea, os osteoblastos secretam osteoprotegerina (OPG) que envia um sinal inibitório aos osteoclastos e regulam então a reabsorção. Porém com o amadurecimento e transformação dos osteoblastos em osteócitos,

estes perdem gradualmente a capacidade de secretar este hormônio, tornando o osso vulnerável a reabsorção. Desta forma, ossos velhos, danificados ou mortos se tornam reabsorvidos.

A matriz mineralizada está em constante remodelação. Este processo além de estar envolvido na homeostase do tecido, está diretamente ligado nos processos de reparo cicatricial do osso em resposta à injúria e sobre influência de fatores locais e sistêmicos. (Crusoé-Souza, 2011)



4.1.2 OSTEOCLASTOS

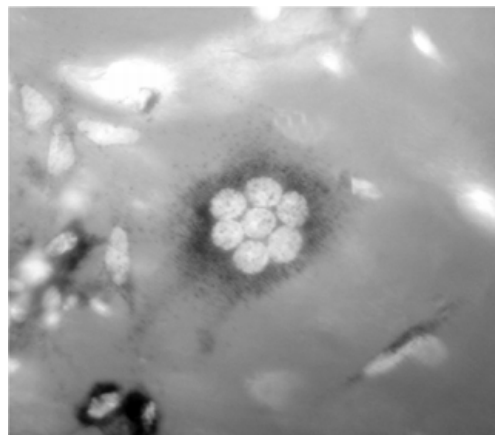


Figura 2
Osteoclasto vivo com 7 núcleos. Fonte: Valkealahti, 2008

O osteoclasto é uma das células mais especializadas do corpo humano, tendo como principal função a reabsorção óssea, através de um conjunto de enzimas, moléculas de adesão e mecanismos de reconhecimento, que permitem um equilíbrio entre a reabsorção e a deposição de tecido ósseo. É fundamental para a manutenção de uma massa e estrutura óssea adequada ao longo da vida. (Silva & Judas, 2013)

Os osteoclastos constituem células largas, multinucleadas, derivadas de células tronco hematopoiéticas e são equipadas com mecanismos fagocíticos similares aos macrófagos circulantes. (Abtahi, 2013) Secretam substâncias que atacam a matriz óssea mediante um estímulo, removendo-a e liberam cálcio e são responsáveis pelo processo de renovação óssea. (Leite, 2005).

Geralmente distinguem-se de outras células pelo seu grande tamanho e múltiplos núcleos. (Nakamura, 2007) Sua proliferação e diferenciação depende da presença do receptor ativador do fator nuclear kapa B (RANK-L) e do fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) e interleucina-1 e -6 (IL-1 e IL-6) (Marx, 2007)

Após serem extruídos da circulação ficam inativos devido ao efeito inibitório da calcitonina circulante. Ativam-se pela ação do paratormônio e pelo receptor e ativador do ligante do fator nuclear kappa-b (RANKL). Este se liga aos receptores RANK na célula osteoclástica para iniciar a reabsorção. (Marx, 2007)

O controle da reabsorção se dá pela secreção de osteoprotegerina (OPG) pelos osteoblastos. Esta proteína tem uma alta afinidade para o RANKL, impedindo ou bloqueando a ligação do RANKL ao seu receptor RANK, regulando deste modo a osteoclastogênese e a reabsorção óssea. O eixo RANKL RANK/OPG é sem dúvida o principal regulador da diferenciação osteoclástica, sendo esse eixo afetado por muitas outros agentes (Silva & Judas, 2013)

O equilíbrio da interação osteoblasto-osteoclasto é fundamental para a manutenção da integridade do esqueleto ao longo da vida. Qualquer alteração nestas células terá um impacto negativo no tecido ósseo. Modificações na atividade ou número de osteoclastos têm sido detectadas em diversas patologias, algumas caracterizadas por uma reabsorção óssea excessiva. (Silva & Judas, 2013)

Além da reabsorção óssea, os osteoclastos apresentam outras funções tais como: estimulação da função osteoblástica, apresentação de antígenos (funcionando de modo semelhante a outras células apresentadoras de antígenos) e homeostase do metabolismo dos glicídios (a reabsorção óssea liberta, da matriz óssea, osteocalcina, um pequeno peptídeo que auxilia na manutenção de níveis adequados de glucose plasmática).

4.2 AGENTES FARMACOLÓGICOS QUE ALTERAM O METABOLISMO ÓSSEO

Existem vários agentes farmacológicos que podem atuar no metabolismo ósseo. O reparo ósseo envolve proliferação e diferenciação de vários tipos de tecidos em uma sequência seguidos por remodelagem. Todos estes processos podem ser influenciados por agentes farmacológicos que podem atuar em vários níveis. (Aspenbert, 2005).Dentre eles, os mais comuns e citados na literatura estão: (Aspenbert, 2005; Gaston & Simpson, 2007; Pountos et al, 2008)

- Anti-Inflamatórios não esteroides
- Corticosteroides
- Bisfosfonatos
- Estatinas

4.2.1 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os anti-inflamatórios não esteroides são conhecidos por relatos na literatura grega e romana. Tiveram sua origem nos extratos de plantas contendo salicilatos que eram os extratos de salgueiro. Por muitos anos ficaram conhecidos por suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias (Fracon et al, 2008; Pountos et al 2011a).

Por muitos anos, seu mecanismo de ação permaneceu desconhecido, até que se demonstrou que atuavam na inibição da síntese de prostaglandinas (PG) através da inibição da atividade da enzima Cicloxigenase (COX) (Vane & Botting, 1987)

Hoje existem várias classes destas substâncias que possuem ampla indicação nas clínicas médica e odontológica para controle da dor aguda pós-operatória e pós-cirúrgica. (Gaston & Simpson, 2007)

4.2.1.1 Prostaglandinas

4.2.1.1.1 *Definição e fisiologia*

As prostaglandinas são moléculas pertencentes à classe dos eicosanoides. Sua história remonta aos anos de 1930 quando Goldblatt e von Euler descobriram

um ácido graxo no fluído seminal humano com propriedades vasoativas potentes. Denominaram esta substância de prostaglandina, pois acreditavam que era produzido pela próstata. (Clària, 2003)

Têm um papel reconhecido na reação inflamatória. Participam de várias funções chave desta reação, que vão desde a regulação do fluxo sanguíneo e de outros sinais e sintomas como febre, anorexia e alterações de padrões de sono. Como sensibilizam os nociceptores, podem causar alterações na percepção da dor por facilitar a atividade de substâncias notarialmente álgicas, como bradicinina e histamina. (Grangeiro et al, 2008)

Em tecidos sadios se mantêm a níveis muito baixos e são praticamente onipresentes em todo o corpo, responsáveis também pela homeostase. Em quadros não inflamatórios, atuam como moléculas sinalizadoras do organismo. Expressam-se normalmente em uma variedade de tecidos e órgãos, com atividades fisiológicas, dentre elas a proteção da mucosa gástrica, controle do fluxo sanguíneo renal e hemostasia, entre outras. (Lamano- Carvalho, 2007). Não são armazenadas mas sempre são sintetizadas quando as células são ativadas através de um estímulo químico ou mecânico. Agem localmente, afetando tanto as células vizinhas quanto as células que as produzem (Fries & Grosser, 2005; Ricciotti & FitzGerald, 2011).

4.2.1.1.2 Síntese de Prostaglandinas

Existem vários tipos de prostaglandinas em nosso corpo. As mais conhecidas e melhor caracterizadas, são as derivadas do ácido araquidônico. Este é liberado através de um estímulo hormonal, onde ocorre a quebra dos fosfolípidos da membrana, através de uma enzima, conhecida como PGH Sintase. Esta enzima catalisa tanto reações de cicloxigenase quanto de peroxidase, denominada hoje de cicloxigenase(COX) em referência a sua primeira função (Smith & Murphy 2002; Blackwell et al, 2010).

Das prostaglandinas produzidas pelo corpo, a PGE₂ é a mais abundante. Quando sintetizada, apresenta atividades biológicas versáteis, atuando na regulação da resposta imune, pressão sanguínea, integridade gastro intestinal e fertilidade. A síntese desregulada ou sua degradação foi associada a uma ampla gama de condições patológicas, já que está relacionada com a função renal, regulando o tônus vascular e fluxo sanguíneo, entre outras funções. Na inflamação é responsável

pela origem dos sinais flogógenos como vermelhidão, edema e dor tendo grande importância. (Grangeiro et al, 2008, Ricciotti & FitzGerald, 2011).

Cada tecido apresenta um receptor específico para esta prostaglandina, denominados de EP1, EP2, EP3 e EP4, o que permite que tenha uma ação dual, tanto anti como pró-inflamatória (Kobayashi et al, 2005; Ricciotti & FitzGerald, 2011).

Esta ação dual sobre os receptores é que torna bastante discutível e com fortes debates se a inibição da síntese de prostaglandinas ,pelos anti-inflamatórios , poderia influenciar na homeostase óssea.

Na inflamação, a ativação dos receptores EP desencadeia uma série de reações nos terminais do nociceptor, aumentando a excitabilidade, reduzindo o limiar da dor e potencializando a ação de estímulos dolorosos. (Grangeiro et al, 2008)

4.2.1.1.3 Cicloxigenases

Nos anos de 1990 foi descoberta uma nova forma de Cicloxigenase, denominada de COX-2. Como esta é a mais importante fonte de prostanóides inflamatórios, levantou-se a hipótese de a COX-1 ser responsável pela homeostase do organismo participando da síntese das ditas prostaglandinas constitutivas. Seria expressa em vários tecidos e órgãos, induzindo a formação de prostaglandinas com funções fisiológicas como proteção da mucosa gastrointestinal, controle do fluxo sanguíneo renal e homeostase renal. Já a COX-2, codificada por um gene diferente, seria expressa em resposta a estímulos inflamatórios e catalisaria a síntese de prostaglandinas denominada de indutivas, com ação pró-inflamatória. (Fries & Grosser, 2005; Fracon et al 2008; Ricciotti & FitzGerald, 2011).

A descoberta da COX-2 levantou a hipótese que a inibição não seletiva da COX seria responsável pelos efeitos colaterais destes fármacos. A inibição da COX-1 estaria por trás disto causando surgimento de úlceras gastroduodenais e efeitos renais. Embora em indivíduos sadios a incidência de efeitos renais não seja significativa, ocorrem com frequência em pacientes com volume de sangue arterial efetivo debilitado.(Grangeiro et al , 2008;Clària, 2003)

Pensando nisto, medicamentos denominados de coxibs foram lançados. Inicialmente foi um sucesso por terem menores efeitos colaterais gastrointestinais. Porém, ao contrário do que se imaginava, ambas as enzimas contribuem para a produção de prostanóides homeostáticos e inflamatórios, tendo também a COX-2 um papel protetor no estômago, rim, coração, vasos e sistema reprodutor. O aumento significativo de efeitos hipertensivos, infarto do miocárdio e convulsões dos usuários desses medicamentos fez com que muitos fossem retirados do mercado e os que restaram receberam sérias restrições ao seu comércio. (Fraconet al 2008; Ricciotti & FitzGerald, 2011).

As evidências mostram que ambas as COX estão envolvidas em eventos fisiológicos e patológicos, sendo que uma resposta inflamatória plena é sustentada por prostanóides gerados tanto pela COX-1 quanto pela COX-2. (Grangeiro et al , 2008). Na inflamação, a COX-1 praticamente não se altera ou apresenta aumento discreto na sua expressão. Já a isoforma COX-2 aumenta sua expressão. A COX 2 participa também na atividade fisiológica de vários órgãos, tendo entre outros, influência na síntese do osso lamelar, nas atividades dos osteoblastos e osteoclastos, na manutenção do tônus vascular nos pulmões e na regulação da função endotelial e plaquetária. (Viscelli, 2012).

Desta forma o uso prolongado de AINEs não seletivos que inibem tanto a COX-1 como COX-2 pode trazer consequências prejudiciais para a integridade do organismo (Viscelli, 2012), tais como: efeitos adversos no sistema gastrointestinal, renais, cardiovasculares e na cicatrização óssea. Neste ultimo, apesar de serem prescritos após um trauma musculo esquelético, para alívio de dor e inflamação, vários estudos em animais demonstram que seu uso está correlacionado com um atraso na união de fratura com um pobre resultado posterior. (Pountos, et al, 2011a).

4.2.1.1.4 Prostaglandinas na Homeostase óssea

O metabolismo ósseo é fortemente influenciado também, pela síntese de prostaglandinas, produzida por muitos tipos de células ósseas. Os osteoblastos, que participam ativamente do metabolismo ósseo, produzem-nas na presença de fatores locais, bem como citocinas, fatores de crescimento, óxido nítrico e estímulos mecânicos. Já as células hematopoiéticas, particularmente células da linhagem dos monócitos/macrófagos e células sinoviais podem apresentar um papel proeminente

na produção de prostaglandinas em desordens inflamatórias (Raisz & Lorenzo, 2006; Ribeiro, 2007; Blackwell, 2010).

Ambas as enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas, COX-1 e COX-2 podem estar envolvidas na osteogênese. A COX-1 se expressa principalmente no tecido ósseo normal e em locais de reparação óssea. A COX-2 aumenta nos estágios iniciais de reparo ósseo e em condições de inflamação e neoplasia (Ribeiro et al, 2007; Fracon, 2009). Geralmente não é detectada em condições fisiológicas. É induzida por inúmeras citocinas e fatores de crescimento em resposta a trauma. Está envolvida na cicatrização de fraturas ou na integração de próteses no osso circulante em resposta a uma inflamação ou estímulo mitogênico.(Valkealahti, 2008). É requerida em ambos os processos de ossificação (endocondral e intramembranosa) enquanto que a COX-1 não possui papel crítico nesta ação. (Ribeiro et al, 2007).

Sob estímulos fisiológicos e mecânicos, a COX-2 apresenta essencial importância na formação e absorção óssea, atuando na maturação dos osteoblastos e osteoclastos, bem como na ação do RANKL nestas células. (Kellinsalmi et al, 2007). Em animais demonstrou-se que sua administração sistêmica tem um efeito anabólico, aumentando a formação óssea através da diferenciação dos osteoblastos, um efeito também relacionado ao aumento da produção de fatores de crescimento. (Ribeiro et al, 2007; Valkealahti, 2008; Satin, 2008; Fracon et al 2008; Fracon, 2009).

A COX-2 regula também fatores de transcrição associados à osteogênese, tais como o ctba-1 e osterix e controla a diferenciação osteoblástica. O primeiro fator está envolvido na regulação de genes da osteoblastogênese, controlando a produção de osteocalcina, colágeno tipo I, osteopontina e sialoproteína óssea. Tem papel também essencial na produção de osteoblastos. Já o osterix tem um importante papel na formação óssea. Camundongos nocautes para osterix apresentam falta de osteoblastos, além de não ativarem fatores ligados à osteoblastogênese tais como osteopontina, osteocalcina e sialoproteína óssea. Aparentemente sua expressão depende da presença de ctba-1. (Ribeiro et al, 2007).

Em estudos clínicos observou-se que, quando o gene para COX-2 é apagado em ratos é que se nota o papel crítico que esta enzima tem na estimulação da reabsorção óssea, na cicatrização de fraturas, na osteólise, em resposta a implantes

e provavelmente na ossificação heterotrópica assim como na resposta diminuída a implantes de BMP-2 (Raisz & Lorenzo, 2006). Demonstrou-se também que hormônios e citocinas envolvidas na reabsorção óssea podem estimular a expressão de COX-2 e a síntese de prostaglandinas. Animais experimentais com genes defeituosos para a COX-2 e receptores de prostaglandinas tiveram a osteoclastogênese diminuída e também houve redução da reabsorção óssea.(Fracon et al, 2008).

Segundo Cottrell & O'Connor,2010, em seu trabalho de revisão de literatura a respeito de anti- inflamatórios não esteroides, está claro que a COX-2 é um regulador positivo na cicatrização de fraturas, porém os mecanismos pelos quais promove ou dificulta são desconhecidos. Existem quatro teorias para tentar explicar a participação desta enzima. A primeira é que esta enzima é essencial para a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos, os quais são necessários para a cicatrização óssea normal. Porém em experimentos em ratos demonstraram que nos quais a enzima foi suprimida, apresentaram uma formação esquelética normal e um crescimento normal, indicando que a perda de atividade da COX-2 não impede a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos.

Uma outra teoria é que o alívio da dor pelos anti-inflamatórios poderia promover a uma nova injúria e atraso na cicatrização. Porém, apesar de que todas as drogas podem promover um alívio significativo da dor, esta teoria é não apoiada pelos experimentos clínicos atuais. Uma terceira teoria, segundo Cottrel & O'Connor é que as prostaglandinas sintetizadas pela COX-2 promove a angiogênese necessária para o reparo ósseo. A quarta teoria é que a perda ou a inibição da COX-2 altera a via da cicloxigenase para a lipoxigenase. Isto alteraria a resposta inflamatória e afeta negativamente a cicatrização óssea. Os leucotrienos podem diminuir a proliferação dos osteoblastos e estimularem a formação e atividade dos osteoclastos. (Cottrell & O'Connor, 2010)

Das prostaglandinas encontradas, a PGE2 é a mais presente nos ossos e apresenta um papel crítico em sua fisiologia. De maneira geral, a COX-2 induzida nas fases iniciais do reparo ósseo, produz aumentadas quantidades desta prostaglandina. Esta é um regulador da função celular dos ossos, estando também envolvido na perda óssea, já que pode estimular a reabsorção óssea aumentando o número e atividade funcional dos osteoclastos. A secreção elevada de citocinas

inflamatórias e PGE2 está relacionada a perda óssea ocorrendo em algumas doenças inflamatórias, incluindo artrite e periodontite e o papel das prostaglandinas na osteoporose é apoiado por estudos em animais e humanos. (Ribeiro et al, 2007; Vuolteenaho, 2007; Fracon et al, 2008; Valkealahti, 2008)

A PGE2 estimula por outro lado, a remodelação óssea. Promove resposta tanto anabólica quanto catabólica, dependendo de sua concentração e da população de célula alvo. Nos ossos, age através dos receptores ligados à proteína G, EP1-EP4 expressados tanto pelos pré-osteoblastos quanto pelos osteoblastos. Sua administração promove o recrutamento e diferenciação osteoblástica de células precursoras osteogênicas da medula óssea resultando em um aumento na massa óssea, dureza e densidade e taxa de osso formado, conforme mostra a figura 3 (Arpornmaeklong, 2008)

O mecanismo mais provável na reabsorção óssea pela PGE2 está na habilidade desta estimular a produção de RANKL nas células osteoblásticas e talvez em outras células medulares. Além de estimular esta substância, pode inibir a produção do receptor chamariz osteoprotegerina(OPG), embora isto ainda não tenha sido demonstrado. (Valkealahti, 2008)

A ambiguidade da ação da enzima COX-2 na produção de prostaglandinas E2 é similar a que ocorre com o paratormônio. A contínua administração de PGE2 em ratos pode levar a perda óssea, contudo a administração intermitente tem efeito anabólico, o que foi demonstrado por Tian et al, 2007. Em um estudo destes autores utilizando 48 ratos, foi aplicada PGE2 em um grupo de maneira intermitente e em outro grupo de forma contínua. Neste último houve uma reabsorção óssea pela perda do osso lamelar, enquanto que nos primeiros houve uma formação óssea.

Arantes, 2011 relata que vários estudos têm demonstrado que o tratamento de perda óssea com a administração contínua de PGE₂ promove maior proliferação, diferenciação e atividade osteoblástica por alterar a expressão de moléculas essenciais para o desenvolvimento e função destas células. Complementa dizendo que um dos principais efeitos das prostaglandinas in vivo é a estimulação da angiogênese. Contudo esta atuação não se dá diretamente sobre o crescimento das células endoteliais, mas sobre outros tipos celulares como osteoblastos e fibroblastos, estimulando a expressão e liberação de fatores que atuam sobre as células endoteliais.

Pode-se perceber então que as prostaglandinas têm um efeito estimulatório ou inibitório no metabolismo ósseo e, dependendo das condições fisiológicas ou patológicas existentes podem mediar a sua destruição ou formação (Fracon, 2009; Fracon et al, 2010; Cottrell & O'Connor, 2010). Em determinadas circunstâncias, associada ao processo inflamatório, podem estimular a reabsorção óssea, como na doença periodontal e em resposta à imobilização prolongada. Também são responsáveis por mediar importantes eventos relacionados ao processo de formação e reparo ósseo, principalmente em resposta ao estímulo mecânico e nas situações de reparo de fratura e lesões. (Ribeiro et al, 2007, Fracon et al, 2008; Fracon, 2009; Blackwell, 2010).

As múltiplas faces das prostaglandinas e seus receptores frustram as tentativas de definir seu papel no tecido ósseo. Muitos hormônios regulam sua produção bem como fatores locais que podem integrar ou amplificar a resposta hormonal a nível das células esqueléticas. O entendimento do metabolismo destas substâncias nos ossos é algo complexo, já que não são armazenadas pelas células, atuam localmente e de forma transiente, e tem múltiplos receptores.(Pilbeam et al, 2008)

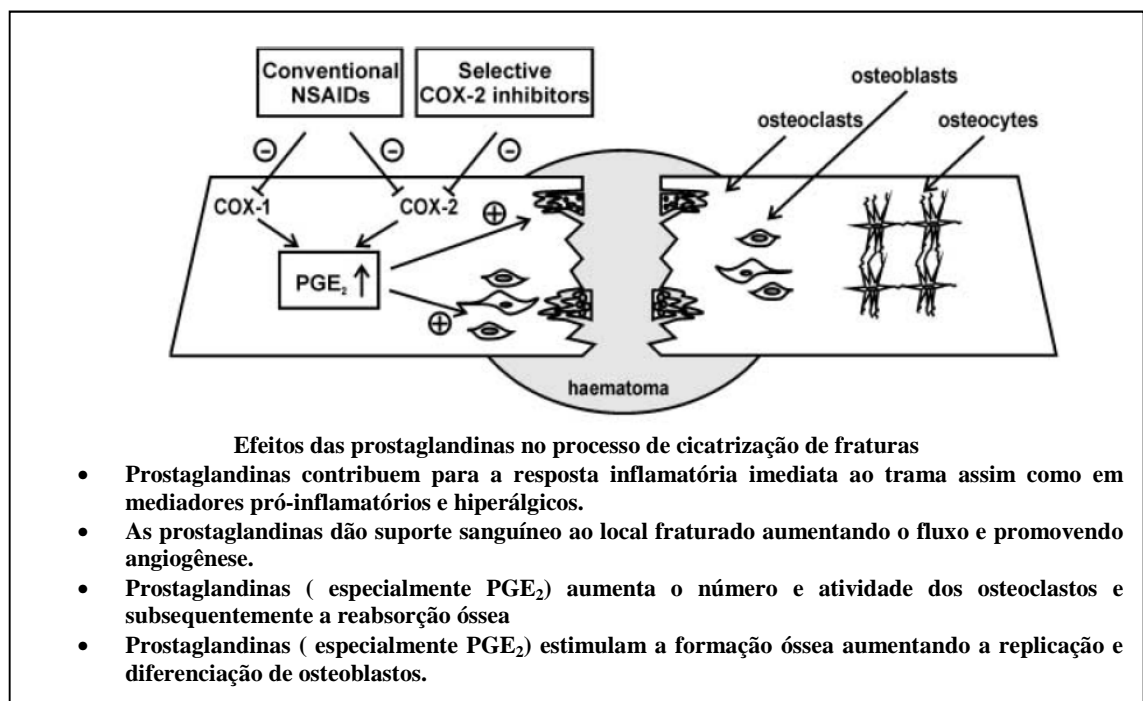


Figura 3 – Fonte: Vuolteenaho et al, 2007
Tradução Nossa

4.2.1.1.5 Papel das prostaglandinas na osseointegração

A instalação de implantes de titânio no tecido ósseo, inicia um fenômeno conhecido como osseointegração. Esta pode ser definida como uma interface direta entre osso e metal sem a interposição de tecido não ósseo. O osso fica tão fusionado que não pode ser separado a não ser que ocorra uma fratura (Mavrogenis et al, 2009)

Durante a instalação de implantes, a hipóxia do local favorece o aumento da cicloxigenase, que pela quebra de ácidos graxos sintetiza prostaglandinas (Kellinsalmiet et al, 2007; van Esch et al, 2013). No processo de cicatrização óssea, as prostaglandinas têm um importante papel. Além de causar o desenvolvimento dos osteoblastos, aumentando a replicação e diferenciação destas células, influencia células precursoras dos osteoclastos. Aumentam o número e a atividade destas últimas e conseqüentemente a reabsorção óssea. Facilitam também o reparo tecidual por meio de quimiotaxia, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Como causam a angiogênese, facilitam o aumento do fluxo sanguíneo local. Sua expressão é regulada por hormônios, citocinas e fatores de crescimento que controlam a remodelação óssea. Mudanças na concentração e sínteses de prostaglandinas estão correlacionadas com mudanças na quantidade de regeneração trabecular e a aceleração da cicatrização óssea. (Vuolteenaho et al, 2007 ;Bourinos, et al, 2008; Satin, 2008; Fracon et al, 2008; Abdul-Hadi; 2009; Fracon et al, 2010 ; van Esch et al.,2013)

Supõe-se que a inibição de prostaglandinas pelos anti-inflamatórios interferem com a sinalização celular durante a fase inflamatória, levando a uma reposta não coordenada no processo de cicatrização óssea. (Barry, 2010)

4.2.1.2 Anti-Inflamatórios Não Esteroides e Osseointegração

Ao contrário da ortopedia, os efeitos do uso de anti inflamatórios não esteróides em conjunto com a cirurgia de instalação de implantes, com ou sem aumento ósseo têm recebido pouca atenção na literatura odontológica. No geral, a literatura odontológica disponível sobre o tema apoia a preocupação de que o uso concomitante de AINEs pode clinicamente inibir o metabolismo ósseo normal, mas a

aplicabilidade clínica dos dados in vivo para a cicatrização óssea peri-implantar é difícil de julgar. (Winnet, 2013)

Existem vários trabalhos conflitantes a respeito da influência dos anti-inflamatórios na osseointegração, sendo que alguns encontram efeitos positivos, outros efeitos negativos e outros não relatam efeito algum.

4.2.1.2.1 Efeitos negativos

Jacobsson et al, 1994 observaram que o emprego de AINES inibiu o reparo ósseo ao redor de implantes. Para isto utilizou 10 coelhos que receberam implantes recobertos por hidroxiapatita no fêmur. Metade dos animais receberam 30 mg de diclofenaco por uma semana após a implantação e os demais não receberam esta terapia. Concluiu que o efeito inibitório dos anti-inflamatórios não foi neutralizado pela cobertura de hidroxiapatita presentes nos implantes.

Cook et al, 1995 em um estudo em cachorros analisaram o efeito da administração de indometacina na fixação de implantes porosos recobertos. Foram implantados bicorticalmente e transversalmente nos fêmures de cada animal 5 ou 6 implantes. Todos os animais, exceto do grupo controle, receberam indometacina 1 mg/kg/dia administrado oralmente em duas dosagens de acordo com o grupo em que o animal se enquadrava:

Grupo controle	Sem medicamentos
Heterotrópico	O emprego de indometacina iniciou imediatamente após a cirurgia e após cada dia por 6 semanas
Crônico	O emprego da indometacina iniciou 2 semanas antes da cirurgia e continuou até o sacrifício
3 semanas de atraso	Indometacina iniciou 3 semanas após a cirurgia e continuou até o sacrifício
6 semanas de atraso	Indometacina iniciou 6 semanas após a cirurgia e continuou até o sacrifício
9 semanas de atraso	Indometacina iniciou 9 semanas após a cirurgia e continuou até o sacrifício

18 semanas de atraso	Indometacina iniciou 18 semanas após a cirurgia e continuou até o sacrifício
----------------------	--

Tabela 1 – Esquema experimento de Cook et al. 1995

O tratamento com Indometacina continuou até o sacrifício por 3, 6, 12, 18 e 24 semanas após a cirurgia. Testes mecânicos de remoção para determinar a força máxima de cisalhamento entre osso e implante e a análise histológica quantitativa foi feita para determinar a quantidade de crescimento ósseo. Quando a indometacina foi administrada cronicamente ou imediatamente após a cirurgia, uma diminuição significativa na adesão osso implante foi observada, nas três semanas pós-operatórias. Nenhuma diferenças se observou nos períodos posteriores, sendo que a histologia quantitativa não demonstrou nenhuma diferença entre os protocolos de tratamento após três semanas na porcentagem de crescimento ósseo, não foi encontrada nenhuma diferença entre os grupos de três e seis semanas e de dezoito e vinte e quatro semanas. O estudo demonstrou desta forma que a indometacina pode afetar a força de adesão ou o crescimento ósseo nas semanas iniciais de tratamento, o que não foi observado em seu uso prolongado.

Em um trabalho de revisão de literatura, Seidenberg & An, 2004 relatam que existe evidência suficiente para acreditar que os anti-inflamatórios convencionais como a Indometacina, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, aspirina e outros inibem a cicatrização óssea de implantes. Efeitos relacionados a dose de alguns fármacos como a indometacina e aspirina foram observados. Relataram que muitos estudos demonstram um efeito inibitório precoce dos anti-inflamatórios não esteroides no crescimento ósseo de implantes e assim é recomendado que não sejam utilizados de 2 a 3 semanas após a cirurgia de instalação dos mesmos.

Ribeiro, 2007 avaliou a influência do meloxicam, um anti-inflamatório não esteroide seletivo de COX-2 no reparo ósseo ao redor de implantes de titânio instalados em tibia de ratos. Para isto utilizou 34 ratos adultos (*Rattus norvegicus albinus*) e na tibia de cada um, foi feita a instalação bicortical de implantes de 4mm de comprimento e 2,2 mm de diâmetro. Após a cirurgia receberam dose única de 1mg/kg de antibiótico via intramuscular e foram aleatoriamente divididos em dois grupos, sendo um controle (n=17) que recebeu doses diárias de solução fisiológica no volume de 1ml/kg de peso durante 60 dias e outro grupo Teste que recebeu doses diárias de Meloxicam na dose de 3mg/kg de peso durante 60 dias.

Os animais foram mortos 60 dias após a cirurgia. Concluiu por análise estatística que a administração de 3mg/kg/dia de meloxicam influenciou

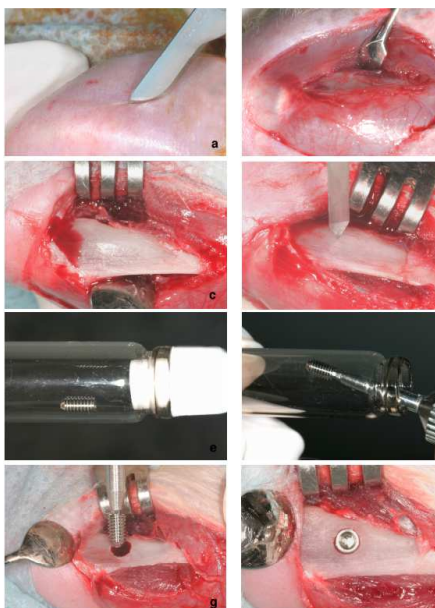


Figura 4

Trabalho de Ribeiro 2007 demonstrando a incisão (a), acesso à superfície da tibia (b) e exposição (c). Início da confecção do leito bicortical com broca tipo lança (d). Manuseio do implante para a colocação no leito (e) (f). Implante posicionado para ser rosqueado manualmente (g) e introduzido nas duas corticais ósseas.

negativamente o reparo ósseo, tanto no osso cortical quanto no medular ao redor de implantes inseridos em tibia de ratos.

Chiatzu et al, 2007 fizeram um trabalho com ratos para demonstrar os efeitos da COX-2 na resposta óssea após a instalação de implantes em fêmur de ratos. Utilizaram ratos nativos e *knockout* para COX-2. Nestes últimos observaram que a formação óssea era mínima o que sugeriu que a aplicação de inibidores seletivos de COX-2 em implantes pode ter uma influência negativa na osseointegração e que a COX-2 apresenta um papel importante neste processo.

Já Alissa et al, 2009 discordaram. Em um estudo duplo cego em humanos , obtiveram resultados diferentes. Foram selecionados 61 pacientes saudáveis, homens e mulheres, com mais de 18 anos de idade que apresentavam a necessidade da colocação de pelo menos um implante. Foram excluídos pacientes com as seguintes alterações:

Grávidas, pacientes com hipersensibilidade ou intolerância ao Ibuprofeno ou Anti-Inflamatórios não esteroides, portadores de gastrite ou úlcera duodenal, diabetes mellitus, pacientes já em uso de anti-inflamatórios, antibióticos, corticoides, anticoagulantes e drogas imunossupressoras, portadores de doença cardiovascular,

incluindo os portadores de febre reumática ou condições que requeriam antibioticoterapia profilática, pacientes com doença renal hepática ou endócrina, portadores de doenças metabólicas do osso como osteomalácia, hipocalcemia ou hipercalcemia, neoplasia e doenças hematológicas malignas, necessidade de enxerto ósseo antes da instalação de implantes e participantes de outros experimentos.

Durante o período selecionado para o estudo, os pacientes foram orientados a não utilizar nenhum outro anti-inflamatório. Cada um foi alocado aleatoriamente no grupo teste e no de controle. Nem o cirurgião e nem os pacientes sabiam em qual grupo foi alocado. Receberam 28 embalagens iguais contendo ou ibuprofeno 600 mg (grupo teste) ou placebo(grupo controle) e orientados a utilizar a medicação 4x ao dia. Como medicação suplementar analgésica foi também fornecido Codeína 30mg com paracetamol500mg a todos os participantes se um controle adicional da dor fosse necessário.

Foi feito um reforço da higiene oral. Não foram administrados antibióticos profiláticos e os pacientes foram orientados a lavar a boca com clorexedina a 0,2% dois minutos antes da intervenção cirúrgica. Os implantes foram instalados uma abordagem cirúrgica de dois tempos pelos mesmos cirurgiões que trabalharam de maneira independente. Após o tempo adequado, foi colocado o cicatrizador nos implantes já instalados e se posteriormente se procedeu com a fase protética. Ao todo foram instalados 132 implantes sendo 67 no grupo do ibuprofeno e 65 no grupo do placebo. Dois pacientes do grupo do ibuprofeno foram incapazes de prosseguir no esquema farmacêutico, devido a desconforto estomacal. Um paciente do grupo placebo não compareceu às consultas de controle, após a instalação dos implantes. Assim 3 paciente descartados. Através de controle radiográfico concluíram que com o uso de ibuprofeno não houve efeito significativo no osso marginal de implantes dentários, no período inicial de cicatrização

4.2.1.2.2 Efeitos Positivos

Reddy et al, 1990 examinaram o efeito sistêmico de flurbiprofeno sobre o reparo ósseo após a instalação de implantes. Foram utilizados implantes com a forma radicular em quatro pacientes escolhidos aleatoriamente. Dois receberam a droga por três meses e o restante não. Radiografias foram feitas. O resultados sugeriram que esta substância está relacionada ao aumento da densidade óssea ao redor das roscas dos implantes. Porém os próprios autores reconhecem que o número reduzido seja relevante para dados científicos

Jeffcoat et al, 1995, estudaram por três meses de uso de Anti-Inflamatórios não esteroides em pacientes que receberam implantes dentais. Relataram que o uso de 100mg de fluriburprofeno empregado duas vezes ao dia resultou em menor perda óssea no período pós-carga. O alto nível ósseo foi mantido no primeiro ano após a cirurgia inicial. Os autores não estabeleceram que o nível ósseo aumentado foi significativo para a sobrevivência a longo prazo do implante.

Urdaneta et al, 2011 em um estudo coorte onde 86 pessoas que receberam 326 implantes Bicon e foram acompanhadas por um período de 70,7 meses. Concluíram neste estudo que doses diárias de anti-inflamatórios não esteroides estão correlacionados com um ganho significativo no nível do osso da crista óssea ao redor de implantes recobertos de hidroxiapatita.

4.2.1.3 Anti-Inflamatório não Esteroide e Cicatrização Óssea

Existem também muitos trabalhos conflitantes a respeito do uso de anti-inflamatórios na cicatrização óssea. Resultados variáveis foram observados quando o uso de anti-inflamatórios não esteroides foi avaliado em modelos não clínicos de cicatrização após fratura, osteotomia e outros procedimentos cirúrgicos. (Radi, 2012).

4.2.1.3.1 Experimentos com animais

O início desta controvérsia se deu por Ro et al, 1976. Eles fizeram um dos primeiros experimentos dos efeitos dos Anti-Inflamatórios na cicatrização óssea em animais. Utilizando ratos, aplicaram indometacina em ratos, numa dose diária de

2mg/kg/dia. Observaram que a cicatrização de fraturas fechadas de fêmur em ratos foi seriamente diminuída. Em testes mecânicos também observaram uma diminuição, assim como uma diminuição na formação de calo mineralizado, bem como, uma angulação mais pronunciada dos fragmentos em comparação com o grupo placebo. Em cortes histológicos, ao contrário do grupo placebo que exibia início da formação de calo ósseo 24 horas após a fratura, nos grupos tratados com indometacina observou-se um atraso.

A partir daí, Allen et al, 1980 fizeram uma pesquisa utilizando 210 ratos Charles River machos com 45 dias de vida. Sob anestesia, foram submetidos à fratura por pressão digital do rádio direito e ulna. Os animais foram divididos aleatoriamente em 7 grupos de 30, onde foram aplicados 1, 2 ou 4mg/kg/dia de indometacina e 100, 200 ou 300 mg/kg/dia de aspirina por 21 dias. Um grupo foi deixado como controle. Depois de 22 dias os ratos foram sacrificados e secções histológicas dos locais fraturados foram examinados às cegas para a cicatrização. Os resultados demonstraram que houve uma resposta dose dependente no atraso de cicatrização de fraturas. Este foi significativamente maior em todas as doses de indometacina, sendo que neste grupo um aumento na dose estava relacionado a um atraso na cicatrização de fratura. No grupo da aspirina, houve uma resposta similar, embora não fosse estatisticamente significativa.

Engesaeter, et al, 1992 estudaram o efeito inibitório da indometacina na cicatrização de fraturas de 135 ratos machos jovens e compararam a administração oral com a aplicação local na fratura. Uma fratura no meio da diáfise do fêmur esquerdo foi efetuada em todos os ratos e não foi imobilizada.

Duas séries separadas foram estudadas. Na série A 70 ratos receberam indometacina ou placebo por via oral. Metade dos animais receberam indometacina através de um tubo estomacal (2 mg/kg/dia) por 10 dias. Os controles receberam somente o veículo. Na série B 65 ratos receberam indometacina ou placebo no local da fratura que foram expostas por incisão longitudinal. Todas receberam um gel de poli ortoéster biodegradável sendo que no grupo experimental havia 0,5 mg de indometacina. Neste experimento, em amostras sanguíneas a dose não foi encontrada no soro. Em ambos os experimentos, animais foram mortos aleatoriamente nos dias 0, 5, 10 e 20. Conseguiram demonstrar que a indometacina inibe a cicatrização de fraturas em ratos e não encontraram diferenças tanto se

aplicada localmente ou por via oral mesmo quando aplicada localmente. Neste caso, a dose aplicada foi de $\frac{1}{4}$ da dose dada por via oral.

Altman et al, 1995 estudaram os efeitos do ibuprofeno a 30 mg/kg por dose diária e indometacina a 1mg/kg por dose diária administrados oralmente em ratos por um período de 4 ou 12 semanas. Nestes foram induzidas fraturas femurais com fratura de fêmur. Em cada grupo, um mínimo de seis animais foram sacrificados nos seguintes intervalos: 2, 4, 6, 8, 10, e 12 semanas pós fratura, cuja consolidação foi determinada por testes mecânicos e avaliação histológica. Estas drogas retardaram a cicatrização da fratura e induziram alterações histológicas qualitativas manifestadas por atraso na maturação do calo. Concluíram que os AINEs têm um efeito inibitório sobre o reparo de fratura que é reversível após a interrupção da indometacina, mas não ibuprofeno.

Gurgel et al, 2005 fizeram um defeito de 4mm de diâmetro em calvária de 36 ratos com broca trefina que foram distribuídos em quatro grupos que receberam respectivamente injeções subcutâneas de: A => Injeções de soro fisiológico por 15 dias; B=> Injeções de soro fisiológico por 45 dias; C=> Injeções de 3mg/kg de meloxicam por 15 dias e D=> Injeções de 3mg de meloxicam por 45 dias. Os grupos que receberam meloxicam apresentaram uma redução significativa do reparo ósseo quando comparados com os grupos controle.

Silva, 2010 fez um estudo em 15 ratos machos com o objetivo de avaliar o efeito do uso de cetoprofeno e dexametasona na osteogênese ao redor de implante de hidroxiapatita na tíbia esquerda, osso parietal esquerdo e na resistência óssea do fêmur. Foram então divididos aleatoriamente em três grupos: Controle, Anti-Inflamatório não esteroide e Anti-inflamatório esteroide. Os animais foram submetidos, sob anestesia, a uma cirurgia para produção de uma cavidade de três mm no osso parietal esquerdo e na epífise proximal da tíbia esquerda. Na tíbia dos animais foi implantando o implante de hidroxiapatita. Os animais do grupo do anti-inflamatório não esteroide receberam cetoprofeno na dose de 12 mg/Kg/dia e do grupo do Anti-Inflamatório esteroide receberam a dose de 0,10mg/kg/dia por um período de 30 dias. Após o sacrifício dos animais, observou-se menor volume de osso neoformado nos animais que receberam anti-inflamatórios. Foi feita a coleta dos fêmures de cada animal para teste mecânico, onde se observou que houve uma menor força máxima para a ruptura completa dos animais deste grupo, quando

comparados com o grupo controle. Neste estudo o autor concluiu que os anti-inflamatórios esteroides e não esteroides, além de interferirem na osteogênese e ao redor de implantes, causaram também diminuição da resistência óssea por alterar o metabolismo.

Como a maioria dos trabalhos se refere a ossos longos com ossificação endocondral, Chikazuet al, 2011 fizeram um trabalho em que produziu uma fratura de 4mm no osso parietal de ratos. Para isto utilizaram de ratos nativos, com a enzima COX-2 ativa e em ratos *knockout* para esta enzima. Foi feita análise histológica, morfológica e de RNAm nos ratos. Nos ratos nativos, o reparo ocorreu em cerca de 12 semanas após a fratura. Porém em ratos *knockout* ocorreu uma união incompleta no local da fratura. Em ambas espécies o local fraturado não continha tecido conjuntivo e o calo ósseo formou no lado do periósteo. Este estudo sugere que a enzima COX-2 apresenta um papel importante no reparo craniofacial e que drogas anti-inflamatórias não esteroides que inibem esta enzima podem interferir no reparo de fraturas craniofaciais.

4.2.1.3.1.1 Não influencia a cicatrização óssea

Existem estudos que demonstram que o uso de anti-inflamatórios não esteroides não possui efeitos significantes no reparo ósseo. More et al, 1989 examinaram 28 coelhos onde se fez fraturas de tíbias. Seis deles foram tratados com Flunixin, um anti-inflamatório não esteroide utilizado na medicina veterinária. Foi dado piroxicam, em dose baixa, a um grupo de seis e doses altas a outros seis. Os dez remanescentes foram deixados como controle. Depois de três semanas, não houve diferença significativa na cicatrização de fraturas. Houet al, 1991, também encontraram resultados semelhante em 152 ratos com fraturas de fêmur. Uma metade foi dada ipuprofeno e a outro serviu de controle.

4.2.1.3.2 Estudos *in vitro*

4.2.1.3.2.1 Efeitos dos Anti-Inflamatórios nos osteoblastos

Os anti-inflamatórios não esteroides apresentam efeitos inibitórios distintos em várias situações. Já foi demonstrado que influenciam o metabolismo ósseo, muito provavelmente devido ao efeito inibitório na produção de prostaglandinas. A maioria dos dados implicam estas drogas na formação óssea.

Para ajudar a esclarecer os efeitos dos inibidores da COX, com as diferenças nos perfis de inibição desta enzima, na diferenciação e atividade dos osteoclastos e osteoblastos, Kellinsalmi et al, 2007 fizeram vários ensaios *in vitro*. Nestes ensaios descobriram que a indometacina e parecoxib inibiram a diferenciação dos osteoclastos e osteoblastos. A dose utilizada dos fármacos foi similar àquelas da concentração plasmática, de forma que este estudo *in vitro* pode ter alguma relevância clínica. Descobriram que a inibição da COX-2 reduziu a atividade de reabsorção dos osteoclastos maduros e também que os fármacos estudados diminuíram a diferenciação dos osteoblastos de células tronco humanas. Concluíram relatando que a inibição da COX-2 atrapalha a remodelação óssea pela inibição da diferenciação dos osteoclastos e também por que ao invés de converter células tronco em osteoblastos, convertem-nas em adipócitos. Sugeriram cautela no uso de inibidores de COX-2 quando uma cicatrização óssea é crítica.

García-Martínez et al, 2011 analisaram o efeito do emprego de anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno e acetoaminofen) e esteroides (metilpredisolona) em cultura de osteoblastos humanos em diferentes parâmetros celulares. Para isto coletaram as células de voluntários através de biópsia óssea durante cirurgia mandibular. As células foram cultivadas e tratadas em doses terapêuticas de ibuprofeno,acetoaminofeno e metilpredisolona. O ibuprofeno e acetoaminofeno diminuíram a proliferação celular *in vitro*, embora a diferença com o grupo controle foi somente após 24 horas de tratamento. Este efeito inibidor pode diminuir o processo de regeneração óssea.

Já a metilpredisolona diminuiu significativamente nas primeiras horas de contato, a proliferação celular, depois de 24 e 48 horas de incubação. Isto pode ter um efeito em cirurgia maxilofacial principalmente nos estágios iniciais de cicatrização

tecidual para favorecer a regeneração de defeitos ósseos ou a formação de osso ao redor de implantes.

Concluíram que o acetoaminofen e a metilpredisolona diminuem o processo de regeneração óssea e proliferação celular.

4.2.1.4 Efeitos dos Anti-Inflamatórios na cicatrização alveolar

Em um estudo utilizando 42 ratos machos, Yugoshiet al., 2002 investigaram se a administração de diclofenaco interfere com o tempo da cura alveolar em ratos. Para isto 21 animais receberam 10mg/kg/dia de diclofenaco, um dia antes e 4 dias após a extração do incisivo central superior direito. O restante recebeu solução salina. Foram sacrificados 7, 14 e 21 dias após a extração. Concluíram que o tratamento com diclofenaco causou um atraso significativo na formação de novo osso com o enfraquecimento da remissão/organização do coágulo.

Fracon, 2009 fez um estudo para comprovar o efeito de diferentes tipos de AINEs (Convencional, preferencial e seletivo para COX-2), assim como um analgésico com efeito anti-inflamatório sobre o reparo alveolar, em ratos. Para isto foram selecionados ratos machos, divididos em 5 grupos experimentais, com n=7-11 por grupo. a) Grupo controle: (administração de 1 ml água/dia); b) Cetorolaco de trometanina (inibidor não seletivo de COX-1/COX-2; ingestão de 4mg/kg/dia), c) nimesulida (inibidor preferencial de COX-2; ingestão de 5mg/kg/dia; d) paracetamol (efeito anti-inflamatório fraco; ingestão de 80mg/kg/dia) e) etorcoxibe (inibidor seletivo de COX-2; ingestão de 10 mg/kg/dia). As dosagens foram baseadas em trabalhos experimentais e na equivalência da terapêutica humana. A administração foi realizada por gavagem gástrica, iniciando logo após a extração do incisivo superior direito e seguindo por um período de 14 dias. Após este período, os ratos foram sacrificados, as hemi maxilas contendo os alvéolos em reparação foram coletadas e processadas. Observou que o tratamento com os diferentes tipos de AINEs não interferiu na formação óssea reparacional. Porém relata que os resultados obtidos em animais, não devem ser diretamente extrapolados para humanos, nem concluir a uma inferência sobre o uso de AINEs na clínica odontológica. Segundo este autor, as numerosas evidências experimentais e clínicas de que os diferentes tipos de AINEs podem ter efeitos indesejados na clínica ortopédica, somadas ao número

reduzido de estudos voltados especificamente para a área odontológica, indicam a necessidade de mais investigações nesta área, com variações dos parâmetros experimentais e das ferramentas de avaliação, antes que se descarte a possibilidade de que os AINEs possam ter efeitos indesejados em procedimentos odontológicos que necessitam de formação óssea, principalmente no caso de utilização prolongada.

Arantes, 2011 fez um experimento utilizando 180 ratos, com 60 dias de idade, subdivididos de acordo com o cronograma abaixo (figura 5)

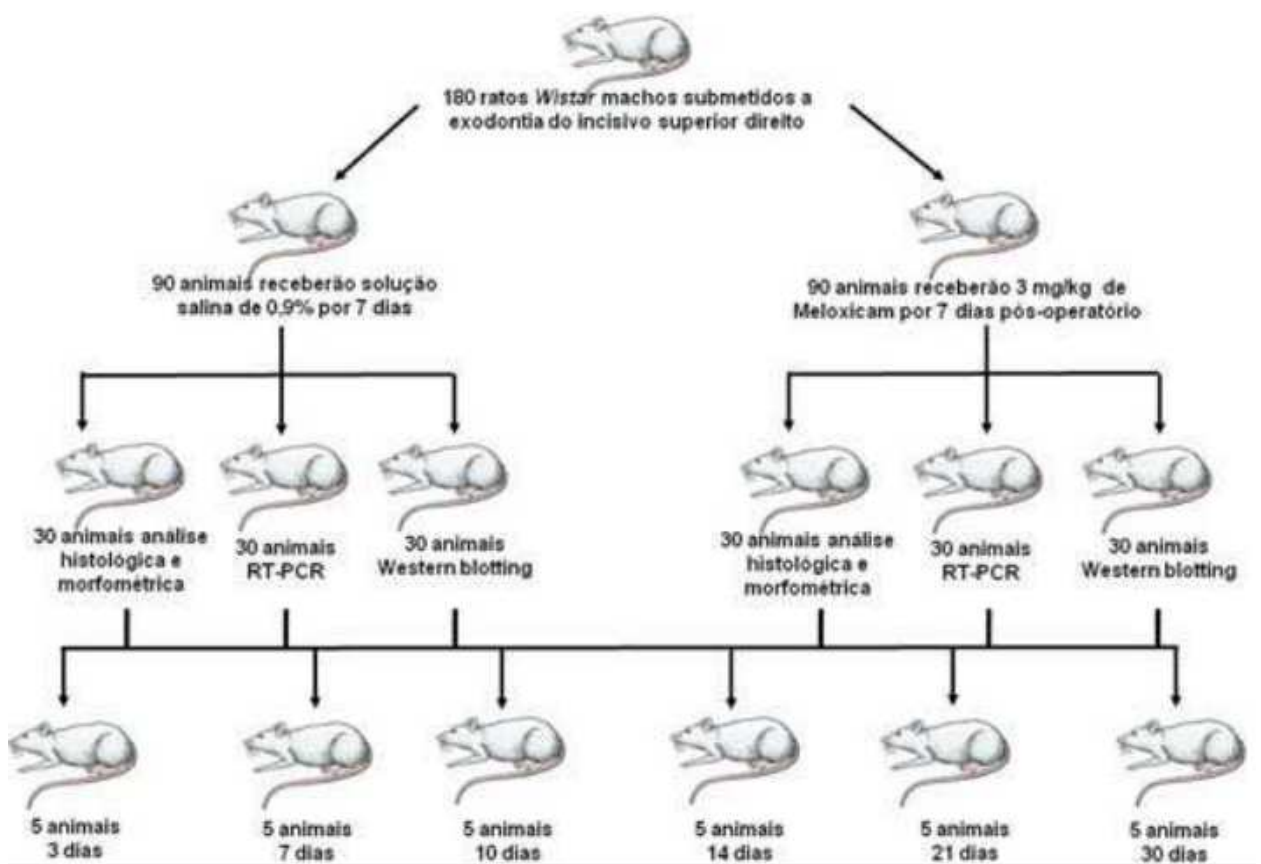


Figura 5 Experimento de Arantes, 2011.
Fonte: Arantes, 2011

Neste estudo o autor direcionou para estudar os efeitos do meloxicam sobre o reparo ósseo alveolar, bem como os efeitos deste sobre o VEGF. A utilização desta droga se deu porque tem perfil farmacocinético em ratos que mais se assemelham a humanos. No decorrer do experimento, notou-se que a administração deste fármaco durante 7 dias interferiu no processo de reparo inicial do alvéolo de rato pós exodontia, por promover a inibição da reabsorção do coágulo sanguíneo, uma menor

formação óssea e uma menor reabsorção / remodelação da cortical pré-existente e também do tecido ósseo neoformado, atrasando desta maneira significativamente a reparação.

Já. Teófilo et al, 2011 fizeram um estudo utilizando 10 ratos. Os animais tratados (n=5) receberam dose oral (5mg/kg/rato/dia) de 1 ml de solução aquosa de Nimesulida administrados por gavage no dia da extração do incisivo central superior, até a eutanásia, 2 dias depois. Os ratos controles (n=5) receberam água (1ml/dia) por gavage. Apesar da baixa quantidade de animais estudados, concluem que embora uma extrapolação de estudos animais para a odontologia clínica seja impróprio, os resultados demonstram que a nimesulida não interfere negativamente na cicatrização alveolar.

Viscelli 2012 fez um experimento semelhante, com metodologia similar ao de Arantes 2011, em que procurou avaliar por um curto período de tempo, a interferência do uso de Meloxicam em 120 ratos *Wistar*. Assim como Arantes, 2011 concluiu também que o fármaco promoveu um atraso no processo de reparação óssea, nos períodos iniciais, decorrente da inibição parcial da transmigração de células inflamatórias, responsáveis pela degradação do coágulo e da angiogênese, ocasionando, temporariamente, um retardo na formação de tecidos de granulação/conjuntivo, diferenciação de células osteoblásticas e formação óssea. Este atraso não provocou nenhuma modificação significativa do processo de cura do alvéolo, passível de contra indicar o seu uso terapêutico na clínica odontológica.

Ghalayaniet al, 2014 fizeram um estudo onde utilizaram 45 ratos. Fizeram a extração do primeiro molar superior direito. Destes, 15 ratos receberam 5 mg/kg/dia de diclofenaco e 15 receberam 15/mg/kg/dia de celecoxib e 15 ratos receberam solução salina. Os animais foram sacrificados 7, 14, 21 dias após a extração dentária. Concluíram que estas drogas influenciam no processo de cicatrização óssea, por diminuírem a regulação de RANKL/OPG nos estágios iniciais da cicatrização alveolar, afetando a expressão deste gene e a osteoclastogênese durante o período experimental de 21 dias.

4.2.2 ANTI INFLAMATÓRIOS ESTEROIDES

Os anti-inflamatórios esteroides, também conhecidos como glicocorticoides são produzidos em quantidades fisiológicas no organismo sob a forma de hidrocortisona estando ligados ao metabolismo de carboidratos e de proteínas. (Jabour, 2001, Rang et al, 2004) e tem efeitos profundos regulatórios nas funções imunes e circulatórias (Jabour, 2004). São necessários para o organismo, dentre outras coisas, para dar uma resposta aos estímulos estressantes (Scully, 2010).

Quando em concentrações fisiológicas, esta substância é essencial para o desenvolvimento de um amplo espectro de tecidos (Henneicke et al, 2014).

Em níveis terapêuticos exibem poderosos efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Inibem as manifestações tanto iniciais como tardias da inflamação, isto é, não apenas a vermelhidão, o calor, a dor e o edema iniciais, mas também os estágios posteriores de cicatrização e reparo de feridas e reações proliferativas observadas na inflamação crônica.(Rang et al, 2004). Desta forma, são frequentemente utilizados para o tratamento de infecções inflamatórias diversas. (van Staa, 2006).

A administração desta medicação por um curto período de tempo, mesmo em doses maciças é praticamente desprovida de efeitos colaterais de real significância clínica, porém exige que sejam respeitadas as suas precauções e contra indicações de uso. (Andrade, 2001)

Já a terapia crônica com corticoides em determinadas condições médicas pode causar efeitos colaterais, cujas respostas orgânicas são proporcionais à dose diária, à frequência e à forma de administração das drogas. Como efeitos colaterais comuns, podemos citar: (Wood & Vermilyea, 2004; Santos et al, 2011; Henneicke et al, 2014)

1. O potencial diabetogênico, pela interferência na liberação e sensibilidade periférica dos tecidos à insulina.
2. A deposição de glicogênio.
3. A obesidade centrípeta.
4. A perda de massa óssea, levando a osteoporose.
5. O aumento do nível de hemoglobina ou da hemácia.

6. Imunodepressão e modificação da resposta do paciente a uma infecção bacteriana.
7. Atraso a cicatrização tecidual

4.2.2.1 Considerações Especiais em Terapia de implantes em paciente em uso Crônico de corticosteroides

Dos efeitos colaterais citados nos pacientes que estão em uso de corticosteroides, podemos citar os que são de maior interesse para a implantodontia são a maior susceptibilidade a infecções, osteoporose, diabetes e também o atraso na cicatrização tecidual. (Kalkwarf et al, 1982)

Kalkwarf et al, 1982 recomendam que para pessoas em uso de corticoides as cirurgias dentais eletivas devem ser adiadas até que a terapia seja descontinuada. Se o procedimento odontológico não pode ser adiado, deve ser limitado a uma região localizada para minimizar o tamanho da ferida cirúrgica. Deve se utilizar procedimentos para evitar a contaminação do local e o uso de antibióticos profiláticos devem ser administrados.

Durante a anamnese, quando o paciente relata o uso de corticosteroide, é importante indagar sobre a condição sistêmica presente que requer ou requereu o respectivo tratamento. Além de serem anotadas a posologia e o tempo de tratamento, deve-se anotar porque, para que e por quem foi indicado o fármaco. (Santos, 2011)

É importante também saber se o paciente utilizou essa a substância no último ano e em caso positivo obter dele a informação do tempo desde que a medicação foi utilizada pela última vez. (Kalkwarf et al, 1982)

Quando o uso foi no último ano, antes de agendar a cirurgia odontológica, deve-se entrar em contato com o médico responsável, para obter maiores informações e avaliar, em conjunto sobre a necessidade de suplementação da dose de corticosteroide ou de alteração no esquema terapêutico (Santos, 2011)

Desta forma existem fatores pré, peri e pós-operatórios que devem ser considerados antes do tratamento.

4.2.2.1.1 Inibição do Eixo Hipotálamo Pituitário Adrenal

Os corticosteroides são essenciais para o organismo se adaptar a situações estressantes. (Misch & Resnik, 2009; Scully, 2010) Em condições normais, 15 a 30mg de cortisol endógeno são produzidos diariamente. Durante períodos de stress máximo, a quantidade de cortisol pode aumentar dez vezes mais podendo chegar durante um ato cirúrgico a 60mg (Kalkwarf et al, 1982)

O uso prolongado destes fármacos causam um efeito negativo no eixo hipotálamo- Pituitário adrenal, tornando as glândulas adrenais incapazes de produzir estes hormônios em doses fisiológicas mediante um stress. A falta de produção destes hormônios mediante uma hipofunção das adrenóides, pode levar a hipotensão, choque e morte se o paciente for submetido a uma cirurgia, infecção ou trauma.(Misch & Resnik, 2009; Scully, 2010)

Qualquer dose de corticoide administrada for por um período menor de três semanas não leva a supressão do eixo Hipotálamo Pituitário Adrenal. (Jabbour, 2001). Mesmo após o término do uso de corticoides a supressão das adrenais pode ocorrer se: (Scully, 2010)

- o paciente está em uso diário de corticoides sistêmicos em doses acima de 5 mg de Prednisolona. Doses diárias menores que 5mg de prednisolona não são significativas para causar alterações.
- os corticoides estão sendo utilizados regularmente nos últimos 30 dias
- os corticoides estão sendo tomados por mais de um mês durante o último ano.

Desta forma, uma suplementação com esteroides deve ser considerada antes de procedimentos estressantes, normalmente dobrando a dose diária um dia antes do procedimento, (Scully, 2010) o que deve ser feito de acordo com o médico do paciente.

Kalkwarf et al, 1982 divide os pacientes em quatro categorias:

Na categoria I estão os pacientes que serão submetidos a tratamentos odontológicos não invasivos; ou que não sejam apreensivos; ou apresentam um risco leve de supressão adrenal. Nestes nenhuma administração adicional de esteroides deve ser feita e a sedação leve pode ser opcional.

Na categoria II estão aqueles pacientes que serão submetidos a tratamentos mais invasivos ou que tenham uma apreensão moderada ou com um risco maior de supressão. Nestes seja feita sedação de leve a moderada. Deve ser aplicado o dobro da dose diária do corticoide antes do procedimento e fazer a redução gradual a cada dia de modo que em até três dias retorne a dose normal.

Já na categoria III encontram-se aqueles pacientes que se enquadram simultaneamente na combinação de dois ou três itens da categoria II; ou serão submetidos a procedimentos dentários extensos e invasivos; ou são pacientes extremamente apreensivos ou possuem um risco severo de supressão adrenal. Para estes recomenda-se sedação de moderada a severa e que a dose diária de corticoide seja quadruplicada antes do procedimento, seguida de redução gradual por um período de 2 a três dias até a dose gradual.

Na categoria IV onde ocorre a combinação de dois a três itens da categoria III ou serão submetidos a procedimentos cirúrgicos longos. Recomenda-se que sejam hospitalizados para a administração de doses maciças de corticoides, bem como sedação severa ser aplicada com uma monitoração adequada.

Já Hupp, 2013 recomenda que em pacientes em uso crônico desta medicação que serão submetidos a procedimentos menos invasivos, que seja feito somente protocolo de redução de ansiedade. Já aqueles que serão submetidos a cirurgia oral maior é importante que o médico do paciente seja consultado e que seja feito

1. Uso de protocolo de redução de ansiedade
2. Monitoramento do pulso e pressão arterial antes, durante e depois da cirurgia.
3. Instruir o paciente a dobrar a dose diária, com o aval do seu médico, no dia anterior da cirurgia, no dia da cirurgia e no dia depois.
4. No segundo dia posterior a cirurgia, instruir o paciente a voltar a dose habitual de seu medicamento.

Hupp 2013 recomenda também que em pacientes que receberam no último ano doses equivalentes a 20mg de hidrocortisona por mais de duas semanas que:

1. Seja feito o uso de protocolo de redução de ansiedade
2. Monitoramento do pulso e pressão arterial antes, durante e depois da cirurgia

3. Instruir o paciente a tomar 60 mg de hidrocortisona (ou dose equivalente) no dia antes e na manhã da cirurgia (ou o dentista administrar 60 mg via intramuscular ou endovenosa no dia da cirurgia)
4. Nos dois primeiros dias pós operatórios a dose deve cair para 40mg e nos três dias subsequentes para 20mg. O clínico pode cessar a administração de corticoides 6 dias após a cirurgia.

PROTOCOLO DE REDUÇÃO DE ANSIEDADE
<i>Antes da consulta:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Agente hipnótico para promover o sono na noite anterior à cirurgia. (opcional) • Agente sedativo para diminuir a ansiedade na manhã da cirurgia. (Opcional) • Consulta pela manhã e diminuir o tempo na sala de espera.
<i>Durante a consulta</i>
Métodos não farmacológicos de reduzir ansiedade
<ul style="list-style-type: none"> • Frequentes estímulos verbais • Conversa distrativa • Evitar surpresas (o clínico alerta antes o paciente de qualquer situação prévia que pode causar ansiedade) • Evitar barulhos desnecessários • Instrumentos cirúrgicos longe da vista do paciente • Música de fundo relaxante
Métodos farmacológicos para reduzir a ansiedade
Anestesia local de intensidade e duração suficientes Uso de Óxido Nitroso Ansiolíticos Intravenosos
<i>Após a cirurgia</i>
Instruções sucintas de cuidados pós operatórios e de quem chamar em caso de emergência Analgésicos Efetivos Ligar para o paciente na manhã seguinte para saber se está tudo bem

Tabela 2 Protocolo de redução de ansiedade
 Fonte: Hupp, 2013

4.2.2.1.2 Efeito dos Anti Inflamatórios Esteróides na Imunossupressão

Os glicocorticoides possuem potentes propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, que incapacitam muitos processos anabólicos naturais do corpo

e suprimem o sistema imune, o que pode levar a complicações severas nos pacientes de implantes dentais.

Para os pacientes em terapia prolongada, com altas doses de glicocorticoides, a consulta médica é necessária para determinar o estado atual do sistema imune.

Em procedimentos invasivos o risco de desenvolvimento de infecção é elevado, sendo racional o uso da profilaxia antibiótica, conforme esquema recomendado pela American Heart Association para todos os tipos de pacientes imunossuprimidos. Consiste em dose única de amoxicilina 2g 1 hora antes por via oral. (Santos, 2011)

4.2.2.1.3 Influência dos Anti-Inflamatórios Esteróides na Osteoporose

A osteoporose é uma condição esquelética caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea, caracterizada por uma redução da massa óssea e mudanças micro estruturais no osso o que leva a um aumento da fragilidade óssea e de fraturas. (Erdogan, 2007; Beikler & Flemming, 2003).

Recebe a classificação de primária e secundária. A primária é a condição mais comum. Já a secundária é causada por um agente identificável ou processo patológico e assim pode ser considerada efeito colateral de outra condição ou medicação (Baxter & Fattore, 1993).

Os corticoides fisiologicamente têm efeitos fortes sobre o tecido ósseo. Regulam o metabolismo de cálcio e fósforo, exercem efeito sobre a síntese de colágeno pelos osteoblastos e sua degradação pela colagenase. São também necessários para a diferenciação dessas células. (Rang et al, 2004)

O papel preciso dos glicocorticoides na formação óssea é ainda pouco entendido. Sabe-se que a sinalização deles sobre os osteoblastos maduros controla o desenvolvimento do esqueleto. (Abtahi, 2013). Em ratos, os glicocorticoides endógenos não somente levam à diferenciação dos osteoblastos, mas também controlam a ossificação intramembranosa assim como o aumento da massa óssea cortical e trabecular (Henneicke et al, 2014).

Quando administrados a longo prazo fazem justamente o contrário do que em doses fisiológicas: (Rang et al, 2004; Kozai et al, 2009; Boursinos et al, 2009; Fu et al, 2012; Abtahi, 2013; Henneicke et al, 2014.)

- Atrasam o reparo ósseo pela diminuição da atividade osteoblástica e induzem também sua apoptose.
- Promovem a diferenciação das células do estroma da medula óssea em células adiposas.
- Diminuem também a síntese de matriz óssea.
- Afetam o metabolismo da vitamina D, absorção de cálcio no intestino e sua reabsorção pelos rins,
- Diminuem a secreção de esteroides sexuais devido a supressão adrenal,
- Causam um aumento na secreção de paratormônio e
- Possivelmente causam hiperparatireoidismo secundário. Estimulam também a função dos osteoclastos.

Desta forma, afetam a saúde óssea não somente através da supressão da função dos osteoblastos e redução de sua densidade mineral, mas também, por efeitos negativos na qualidade óssea e função muscular. Isto causa o desenvolvimento da osteoporose que pode ter um efeito ósseo significativo na osseointegração de implantes(Fu et al, 2012; Henneicke et al, 2014)

Os pacientes com osteoporose secundária, possuem um risco de fratura maior que os pacientes que sofrem de outra forma de osteoporose. É caracterizada por uma perda óssea mais de 12% durante o primeiro ano e perdas futuras de 2-3% por ano. Após o término da terapia com corticoides, o risco declina gradualmente, retornando aos níveis iniciais dentro de alguns anos. (Henneicke et al., 2014).

Assim como todo o esqueleto mediante esta patologia, o osso da mandíbula e maxila em pacientes osteoporóticos também passa por mudanças, observadas em estudos clínicos e em animais. Porém, as mudanças observadas podem não ser consistentes como em outras partes do corpo. Embora as mudanças na maxila sejam mais evidentes, devido à sua característica trabecular, a mandíbula também é afetada e redução da densidade e morfologia trabeculares também ocorrem. (Hoholweg-Majert et al, 2006; Erdogan, 2007). Radiografias de rotina panorâmicas e

periapicais não são diagnósticas para este processo, até que uma densidade óssea maior ou igual a 40% são perdidas (Baxter & Fattore, 1993)

O profissional deve saber que apesar de existir uma perda óssea em pacientes com osteoporose, não se pode assumir que ocorre de maneira uniforme em todo o corpo e nem que afeta os maxilares de maneira igual.. Devido à sua constituição, o osso trabecular da maxila é mais afetado por mudanças metabólicas que o da mandíbula. Porém a observação no reparo de fraturas em pacientes osteoporóticos e em pacientes saudáveis, sugere que este processo seja menos susceptível à mudanças na regulação hormonal. Assim o processo de remodelação óssea após a instalação de implantes, pode não se diferenciar fundamentalmente daquele observado em pacientes saudáveis.(Beikler & Flemming, 2003)

Um fator importante a ser observado é que a osteoporose sistêmica não afeta mandíbulas dentadas, sendo importante a conservação dos dentes para evitar consequências críticas da osteoporose nos maxilares (Erdogan, 2007) Isto porque a perda dos dentes enfraquece os maxilares pela falta de carga oclusal e estímulos musculares que estimulam o osso (Hohlweg- Majert et al, 2006)

4.2.2.1.3.1 Recomendações para a instalação de implantes em pacientes osteoporóticos

Segundo Baxter & Fattore, a osteoporose é uma condição sistêmica com potencial de afetar o tratamento com implantes. (Baxter & Fattore, 1993). Muitos clínicos e pesquisadores já observaram que pessoas osteoporóticas tem uma osseointegração de biomateriais mais lenta, com um aumento das taxas de perdas tanto em cirurgias reconstrutivas odontológicas e ortopédicas. Esta perda pode ser influenciada pelos seguintes fatores: (Marco et al, 2005).

- Menor estabilidade primária: Um osso de boa qualidade parece ser importante para a estabilidade primária de implantes. Assim mudanças micro estruturais e mecânicas, devido à rarefação óssea, podem fazer com que os ossos osteoporóticos não provam uma estabilidade primária firme, necessária para o sucesso a longo prazo
- Os pacientes osteoporóticos apresentam uma atividade menor de células osteogênicas, um aumento das células osteoclástica, um desequilíbrio entre fatores anabólicos locais e catabólicos que atuam

na formação e remodelação óssea e uma diminuição da vascularização que aumentam o risco de falhas na cirurgia de implantes.

Mesmo assim, apesar de ser considerada um fator de risco de perda nos processos de enxerto e implantes, a osteoporose geralmente não é uma contraindicação a estes procedimentos. (Erdogan, 2007)

Entretanto, Misch & Resnik, 2009 relatam que a presença de osteoporose, embora não contraindique a terapia por implantes constitui um desafio devido à massa óssea trabecular reduzida. Segundo estes autores, os períodos de cicatrização e as características da superfície do implante devem ser selecionados para a pior qualidade óssea. O implante deverá ter uma largura maior e as condições da superfície do implante devem ser confeccionadas para aumentar o contato e a densidade do osso. O estímulo ósseo na interface de cicatrização aumentará a densidade óssea, mesmo nas alterações osteoporóticas avançadas.

Para pacientes em uso desta medicação e com osteoporose já instalada, antes da cirurgia de implantes, é indicada uma avaliação cuidadosa da nutrição e saúde sistêmica bem como uma avaliação médica da saúde com um todo. Doses fisiológicas de vitamina D (de 400 a 800 UI/dia) e cálcio (1500 mg/dia) são recomendadas durante o período pós operatório. Uma dieta pré e pós-operatória também é recomendada. Os pacientes devem ser orientados a não fumar, já que o cigarro é um fator importante de osteoporose e falha de implantes.(Beikler & Flemming, 2003; Erdogan, 2007)

Já Fu et al, 2012 recomendam para estes pacientes, doses de 1200mg de cálcio por dia e 800-1000 UI de vitamina D para adultos com idade \geq 50 anos de idade e terapia farmacológica compreendendo tanto agentes anti-reabsortivos ou anabólicos como por exemplo bisfosfonatos, calcitonina, hormônio paratireoideano, estrogênio e ou terapia hormonal.

O período de cicatrização deve ser estendido em 2 meses, como por exemplo, oito meses ao invés de seis na maxila e seis ao invés de quatro meses na mandíbula antes da reconstrução protética. (Beikler & Flemming, 2003).Deve se dar preferência para desenho de implantes que possuem um contato íntimo com o osso durante a inserção, para garantir uma boa estabilidade primária em ossos osteoporóticos menos densos. É importante também ressaltar que se deve evitar a

prescrição para os pacientes que fazem uso destas drogas de anti-inflamatórios não esteroides já que os corticoides podem aumentar os efeitos ulcerativos destas.

4.2.2.1.3.2 Osteoporose e Implante Dentário

Utilizando coelhos machos como modelo animal, Keller et al, 2004 fizeram um experimento induzindo a osteoporose pela aplicação de corticosteroides. Dez animais foram utilizados em quatro grupos, sendo um controle e três experimentais. Protótipos de implantes de 2 mm de diâmetro e 4 mm de comprimento foram instalados na tíbia proximal dos animais. Nos animais experimentais uma dose de 7,5 mg de cortisona foi administrada diariamente por via intramuscular para induzir a osteoporose e no grupo controle foi aplicada solução salina iniciada no dia e 4 semanas após a cirurgia.

Animais do grupo 1 receberam as injeções duas semanas antes da implantação que perdurou até quatro semanas após.

Já os animais do grupo 2 para estimular o aparecimento de osteoporose, receberam as injeções por quatro semanas antes da cirurgia de implante que perdurou até quatro semanas após a implantação cirúrgica. E para fazer um modelo de inicialização de condições de osteoporose no tempo da osseointegração, os coelhos do grupo 3 receberam injeções diárias do dia da cirurgia do implante que se seguiu por mais quatro semanas. Depois da eutanásia, a tíbia foi removida junto com os tecidos circundantes. Os estudos histológicos demonstraram que a injeção intramuscular de glicocorticoides por 8 semanas induziu a condições semelhantes a osteoporose e demonstrou um menor contato de osso implante quando comparado com os controles. Concluíram relatando que, embora os resultados demonstrem que os implantes podem se osseointegrar em osso osteoporótico induzido por corticoides, são necessárias maiores pesquisas, para avaliar a situação clínica complexa, quando os implantes são instalados em ossos metabolicamente alterados.

Carvas, 2007 em sua tese de mestrado fez um estudo em que avaliou a aplicação, entre outras drogas de prednisona ministrada de forma isolada ou associada na osseointegração de implantes de titânio instalados em tíbias de coelho. Notou uma diminuição da espessura cortical em função do tratamento, bem como uma diminuição do contato entre o osso e implante. Assim concluiu que o uso

de corticosteroides promoveu uma diminuição do contato entre o osso e implante e que o uso de Zoledronato diminuiu este efeito, comprovando que a associação destas drogas pode ser benéfica.

Fujimoto et al, 2008 fizeram um experimento onde avaliaram a osseointegração, o torque de inserção de implantes instalados na mandíbula bem como na tíbia em coelhos onde a osteoporose foi induzida pelo uso de corticoides. Utilizaram doze coelhos fêmeas, divididas em dois grupos com 6 espécies em cada. Um grupo foi tratado com prednisolona que recebeu a aplicação desta droga 4 dias consecutivos antes e 1 mês e 2 meses após a instalação de implantes, na dose de 10mg/kg. Outro grupo serviu de controle, e foi aplicada da mesma maneira acima, a solução salina. Os incisivos foram extraídos sob anestesia geral e antibióticos foram aplicados. Os coelhos foram sacrificados 3 meses após a instalação de implantes, sendo dois na mandíbula e dois na tíbia. Neste estudo o torque de remoção de implantes instalados na tíbia foi reduzido pela administração dos esteroides, porém não na mandíbula o que indica que a administração dessas drogas pode ter menos efeito na osseointegração dos ossos mandibulares

Oliveira, 2008 em sua tese de doutorado relata uma pesquisa desenvolvida por ele utilizando 38 ratos. Todos os ratos foram submetidos à exodontia dos primeiros molares do lado direito e esquerdo. Dois deles foram sacrificados após 30 dias para confirmar o completo processo de reparo alveolar. A partir daí, os animais restantes foram então divididos em três grupos:

Grupo Controle (Ctr) = n=12. Não receberam nenhum tipo de tratamento, sendo submetido ao processo de instalação dos mini-implantes.

Grupo Placebo (Pla) n= 12. Receberam injeções diárias de soro fisiológico.

Grupo Tratado (Tra) n=12. Receberam soluções diárias em única aplicação de 1ml de corticosterona na dosagem de 5mg/kg

Os animais receberam as injeções no mesmo horário durante todo o período experimental. Os animais do grupo tratado tiveram menor formação óssea e redução do tecido ósseo neoformado na interface osso implante

Kozai et al, 2009 fizeram um experimento para avaliar o efeito do tratamento por esteroides na mandíbula e no fêmur. Para isto utilizaram 24 ratos Fischer e os

dividiram em grupo controle (n=11) e prednisolona (n=13), administrada em 40 mg/kg⁻¹ nos ratos 3x ao dia por 8 semanas. No final do experimento se mediu a massa óssea, dureza e estrutura trabecular da mandíbula e do fêmur. Os resultados demonstraram que o uso de corticosteroides diminuiu a densidade mineral do osso cortical da mandíbula, sem mudanças na estrutura trabecular. Demonstraram também uma forte correlação entre o osso mandibular e femoral, o que poderia auxiliar no diagnóstico de osteoporose.

Li et al, 2012 fizeram um estudo bem interessante para avaliar o tempo de uso de corticoides sobre o osso. Empregou 50 ratos adultos. Nestes fez uma cavidade de 1x3 mm na borda inferior da mandíbula. Dividiu os ratos em dois grupos iguais: Dexametasona e controle por solução salina. As soluções salina ou dexametasona foram administradas por 5 dias após o período pós-operatório. Os ratos foram sacrificados em grupos de 5 de cada grupo, nos dias 1, 3, 6, 10 e 17 após o término da aplicação da medicação e a mandíbula foi coletada. O processo de cicatrização do defeito ósseo foi examinado e analisado por densitometria radiológica e foram feitas análises histoquímicas, imunocitoquímicas, testes para detecção de osteoclastos reabsorventes bem como uma análise estatística. Notaram que a administração por curto prazo de dexametasona prejudicou o processo de cicatrização inicial da mandíbula

Em um estudo inédito para avaliar também o efeito dos corticoides no osso alveolar, Bouvard et al, 2013 selecionaram 20 ratos com 5 meses de idade e os dividiu em dois grupos de 10 ratos. Em todos foram aplicadas microesferas (*pellets*) de liberação lenta, implantadas subcutaneamente sob o pescoço por 28 dias. No grupo Prednisolona estas liberaram a dose de 5mg/kg/dia e no grupo controle não havia fármacos a serem liberados. No dia da eutanásia, feita 28 dias após a tibia direita e a hemi-mandíbula direita foram dissecadas e colocadas em formalina por 24 horas. Os espécimes foram submetidos à tomografia e a cortes histológicos. Observou-se no grupo onde houve a aplicação de corticoides, uma deterioração da conectividade trabecular na tibia. O número de osteoclastos se manteve no mesmo número do grupo controle, bem como o osteóide, porém a taxa de aposição mineral e formação óssea diminuiu no grupo dos corticoides. Já no osso alveolar a administração de corticoides levou a uma diminuição do volume deste osso também mostrando uma relação dos corticoides com o osso alveolar.

4.2.3 BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são drogas que atuam na remodelação óssea através da diminuição da reabsorção por diferentes mecanismos. (Carvalho et al, 2010). Foram sintetizados primeiramente nos anos de 1800, como inibidores de corrosão, assim como reagente na indústria têxtil, de fertilizantes e de óleo assim como outros inúmeros processos industriais. Somente nos últimos 40 anos é que tem sido utilizado para tratar distúrbios no metabolismo de cálcio. (Russell, 2011)

Tem uma alta afinidade à superfície óssea. Inibe a reabsorção óssea mediada por osteoclastos e assim contribuem para um aumento da densidade óssea e levam a uma redução do risco de fraturas ósseas. (Albandar, 2008) O que não se une ao osso é excretado pela urina de forma inalterada. Pelo fato de não ser metabolizado, não tem efeito na farmacocinética de outras drogas (Miller, 2008)

4.2.3.1 Classificação

São divididos em dois grupos: bisfosfonatos nitrogenados e não nitrogenados (Kalra & Jain, 2013). Estes últimos atuam competindo com o Trifosfato de Adenosina (ATP) nos osteoclastos e ativam o processo de apoptose dessas células. Têm potencial de ação reduzido por serem rapidamente eliminados pelo organismo. Já os nitrogenados são mais potentes e acumulam em máxima concentração nos osteoclastos (Kalra & Jain, 2013). Além de induzir a apoptose , inibem a ação do farnesil difosfato sintase, que é uma enzima necessária para a função osteoclástica. A presença de nitrogênio na droga inibe o metabolismo osteoclástico, causando o acúmulo desta no tecido ósseo o que prolonga sua ação por longos períodos. São então mais potentes que os compostos não nitrogenados. (Carvalho et al, 2010; Javed & Almas, 2010)

Os bisfosfonatos nitrogenados, mais potentes se tornaram uma opção de tratamento mais conveniente e mais eficaz (Wang, 2007)

Podem se encontrados no tecido ósseo por mais que 10 anos após sua administração. Porém já foi relatado que seu efeito nos osteoclastos vai diminuindo, à medida que há nova formação óssea sobre o tecido ósseo contendo esta substância.

4.2.3.2 Indicações

Estas drogas podem ser indicadas para o tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo (Assael, 2011), tais como a osteoporose (Albandar, 2008; Assael, 2010; Carvalho et al, 2010; Kalra & Jain, 2013), doença de Paget (Albandar, 2008; Javed & Almas, 2009) e osteogênese imperfeita (Albandar, 2008; Kalra & Jain, 2013). A estratégia do tratamento é inibir a reabsorção do osso trabecular pelos osteoclastos e daí preservar sua densidade. (Marx et al, 2005)

Por via endovenosa são administraas em pacientes oncológicos em quimioterapia. São indicados para estabilizar depósitos metastáticos cancerígenos no osso e tratar defeitos de reabsorção óssea do miolema múltiplo e corrigir hipercalcemia severa. (Marx et al, 2005; Javed & Almas, 2009; Kalra & Jain, 2013). Ajudam a reduzir a destruição óssea associada à metástase e o crescimento de células malignas no osso (Assael, 2011), bem como metástases ósseas de tumores sólidos e outros tumores (Albandar, 2008)

Por via oral, auxiliam a balancear cada ciclo de renovação óssea, causando maior aposição comparada com a perda óssea. São indicados para pacientes com osteoporose. Ao contrário do intravenoso, não diminuem a população de osteoclastos e foram desenvolvidos para aumentar a aposição do osso comparado com a perda. Anos de administração são necessários para oferecer qualquer aumento na densidade óssea mineral ou diminuir o risco de fraturas. (Assael, 2011)

4.2.3.3 Mecanismo de Ação

Como possuem uma alta afinidade aos minerais ósseos, unem-se fortemente à hidroxiapatita em desenvolvimento, onde o osteóide fresco está sendo depositado sobre o osso. (Assael, 2011) Possuem uma captação seletiva nos ossos, tendo sua concentração aumentada principalmente nos locais com remodelação óssea ativa. Isto porque são análogos sintéticos do pirofosfato e assim se deposita onde este mineral se encontra em abundância, especialmente onde existe atividade de formação e reabsorção óssea. (Carvalho et al, 2010; Kalra & Jain, 2013)

Agem inibindo os osteoclastos tanto pela inibição da atividade enzimática destas células quanto pela indução de apoptose o que resulta em uma redução numérica destas. (Assael, 2011).

Os Bisfosfonatos também promovem a proliferação e diferenciação de células semelhantes a osteoblastos *in vitro*. Já foi publicado que causam uma variedade de efeito em outras células, incluindo a inibição da proliferação celular e causando uma diminuição da adesão dos fibroblastos e macrófagos. (Abtahi, 2013)

von Knoch et al, 2005 desenvolveu um estudo *in vitro* com o objetivo para determinar os efeitos dos bisfosfonatos na diferenciação das células do estroma da medula óssea. Estas foram colhidas do fêmur. As células foram tratadas com ou sem um bisfosfonato (alendronato, risedronato, ou zoledronato) e analisadas ao longo de 21 dias de cultura. A proliferação celular foi determinada por contagem direta das células. Concluíram que os bisfosfonatos aumentam a proliferação das células da medula óssea e iniciam a diferenciação dos osteoblastos. (von Knoch et al, 2005)

4.2.3.4 Osteonecrose

O grande marco que despertou o interesse da Odontologia por esta droga foi no ano de 2003. Antes de 2003, o foco a respeito dessas drogas na odontologia se limitava a seus efeitos na saúde do osso alveolar e doença periodontal. As únicas complicações na região oral e maxilofacial se tratavam de dor de cabeça e dor miofacial (Assael, 2011). A partir dos trabalhos publicados por Marx em 2003 sobre o uso de bisfosfonatos e seus efeitos ocorre uma mudança de foco. O autor descreve 36 casos de necrose avascular da mandíbula em pacientes recebendo bisfosfonatos Intra Venoso, onde todos os pacientes apresentavam necrose dolorosa na mandíbula (80%), na maxila (14%) ou em ambas (6%). Em 78% dos casos, a necrose era associada com a extração dentária, sendo que o restante apareceu espontaneamente. Dos pacientes, 24 estavam recebendo pamidronato (90 mg mensalmente) e 12 pacientes estavam recebendo ácido zoledrônico (4mg mensalmente). (Silvermann & Landersberg 2009)

Subsequentemente houve o trabalho de Rugiero et al. em 2004. Neste os autores publicaram uma das maiores séries de casos de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos.

Segundo Aspenberg, 2009, esta condição não é realmente uma osteonecrose e sim uma osteomielite, na qual o osso contendo bisfosfonato provavelmente não pode ser reabsorvido rapidamente para se curar de uma lesão.

A osteonecrose foi relatada em 63 casos em dois centros médicos num período de 26 meses, e na maioria em pacientes portadores de câncer recebendo quimioterapia. Ocorreu também em sete pacientes portadores de osteoporose. Destes, 39 apresentaram osteonecrose da mandíbula e 23 tiveram envolvimento do maxilar; 1 paciente apresentou necrose da maxila e mandíbula. Dos 63 pacientes, 54 foram submetidos à extração dentária no local necrótico, permanecendo 9 pacientes com exposição óssea espontânea. (Silvermann & Landersberg 2009)

Embora casos espontâneos de necrose dos maxilares fossem relatados, (Kalfa & Jain, 2012), existem fortes evidências de que a extração dentária é importante no início da necrose dos maxilares, sendo difícil estabelecer uma relação de causa e efeito seja difícil de estabelecer. Outros procedimentos relatados também estão a colocação de implantes, tratamento periodontal invasivo. Casos atípicos foram relatados com terapia endodôntica cirúrgica e não cirúrgica, bem como a colocação de grampo para isolamento absoluto. (Assael, 2011)

Tem incidência rara variando entre 1 a 10% dos casos, sendo mais rara em pacientes que fazem o tratamento desta droga para osteoporose. Geralmente ocorre em pacientes submetidos com doses regulares semanais por longo período, não inferior a três anos, sendo a maior incidência em pacientes oncológicos que recebem quimioterápicos portanto, imunodeprimidos. (Sawatari & Marx, 2007)

4.2.3.4.1 Osteonecrose - Causas

Os mecanismos de ação pelos quais os bisfosfonatos induzem à osteonecrose não foram completamente compreendidos. Existe a hipótese que sua ação sobre o *turnover* ósseo afetam a relação entre osteoclasto/osteoblasto, resultando em comprometimento da quantidade e qualidade do tecido ósseo neoformado. Por consequência afeta a adaptação e remodelação, causando danos à estrutura e alterações nas características mecânicas, tornando o osso mais vulnerável à atividade de bactérias existentes na cavidade oral. (Marx et al, 2005)

Outra hipótese é que a necrose óssea seja decorrente do comprometimento de fluxo sanguíneo e da falta de oxigenação do tecido ósseo, decorrente das propriedades anti-angiogênicas dos bisfosfonatos. Associado com os quimioterápicos, dificultam a perfusão óssea. (Woo, 2006)

Especula-se que da maior incidência nos ossos maxilares seja o contato com o tecido com o meio oral, de modo que qualquer trauma que leve à sua exposição possa permitir o contato de diversos micro-organismos com o tecido ósseo, principalmente por colônias de *Actinomyces spp.* Existem também casos de surgimento espontâneo, em regiões que podem ser facilmente lesadas, como a linha milo-hioideia. (Sawatari & Marx, 2007)

O tratamento é difícil e as opções são limitadas. Em pequenas exposições, bochechos com clorexedina a 0,12% devem ser prescritos. Caso exista evidência clínica de infecção, associar com antibioticoterapia sistêmica, que pode ser comprometida pelas alterações vasculares que impedem sua distribuição e por consequência seu mecanismo de ação. (Marx et al, 2005)

Tratamento cirúrgico pode ser indicado para debridamento e remoção de sequestros ósseos infectados, sendo que em casos severos a ressecção pode ser indicada. Existem dúvidas sobre a interrupção do uso do medicamento, sendo que a interrupção de seu uso pode não ser relevante no tratamento. (Cheng et al, 2005)

O mecanismo básico para o desenvolvimento para a osteonecrose é que devido à inibição osteoclástica, o osso necrótico proveniente de região que foi traumatizada ou cirurgicamente tratada, não pode ser reabsorvido durante o mecanismo normal de cicatrização. Isto afeta o suprimento sanguíneo na área, levando à osteonecrose da mandíbula. Como os maxilares possuem um grande suprimento sanguíneo, quando comparado com outros ossos e uma taxa de renovação mais alta devido à sua atividade diária e presença de dentes, estas drogas se concentram mais fortemente nesta região, o que favorece o surgimento desta condição neste osso. (Kalra & Jain, 2013)

4.2.3.4.2 Osteonecrose – Fatores Agravantes

O risco de osteonecrose induzida por bisfosfonatos pode ser influenciado pela via de administração da droga, potência e duração de uso. A via intravenosa e o uso de bisfosfonatos contendo nitrogênio está correlacionado com a maioria dos casos. Nos pacientes em uso de bisfosfonatos orais o risco é baixo. Muitas das complicações estão ligadas à cirurgia dentária ou trauma, alguns casos podem desenvolver osteonecrose sem uma história prévia de algum procedimento odontológico (Albandar, 2008)

Assael, 2011 relata que em pacientes com tumores o uso de bisfosfonatos venosos, além da dose alta do medicamento dada em um curto período de tempo, podem ter cofatores que podem gerar risco para desenvolvimento de necrose dos maxilares. Entre estes fatores estão:

- Presença de tumor no osso
- Anemia pela malignidade afetando a capacidade carreadora de oxigênio
- Caquexia pela malignidade afetando a nutrição
- Fumo ou outro comprometimento pulmonar
- Radiação
- Esteroides
- Aumento da carga metabólica

Já em pacientes com uso de bisfosfonatos orais, os cofatores que afetam são a presença de artrite reumatoide e o uso de medicação anti-metabólica associada, a fumo e diabetes. Essencialmente qualquer doença que afeta o metabolismo celular, resposta imune ou oxigenação pode ser um co-fator importante. A obesidade pode ser um fator também. (Sawatari & Marx, 2007)

4.2.3.4.3 Osteonecrose – Recomendações

O risco de desencadeamento de um processo de Osteonecrose dos Maxilares devido ao trauma decorrente do procedimento cirúrgico, deixa dúvidas sobre a segurança de instalação de implantes em paciente que fazem o uso dessas drogas (Carvalho, 2010)

Em pacientes em terapia de bisfosfonatos que serão submetidos a colocação de implantes, é importante que sejam informados dos riscos de desenvolvimento de necrose dos maxilares e a perda do implante. Um consentimento informado deve ser obtido antes da instalação dos implantes nestes pacientes (Carvalho, 2010; Javed & Almas, 2010).

Marx et al 2007 recomenda que em valores séricos de telopeptídeo C-terminal (Ctx) for menor que 100pg/ml, existe grande possibilidade de desenvolver osteonecrose dos maxilares. Valores de 100 a 150 pg/ml existe um risco moderado e valores maiores que 150 pg/ml existe um risco mínimo.

Porem Silverman & Landsberg, 2009 relatam que como não houve inclusão de nenhum controle no estudo, concluem dizendo que esta não deve ser uma recomendação baseada em evidências e sim a partir da opinião pessoal do autor. Para exemplificar relata que no período da pré menopausa e nas que utilizam contraceptivos, os valores séricos de Ctx podem variar entre 80 a 614 pg/ml. Podem variar de 113 a 675 pg/ml em mulheres que não os utilizam. Desta forma, estas de acordo com Marx et al, 2007 estas mulheres estariam em risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares, mesmo sem contato com bisfosfonatos.

4.2.3.5 Bisfosfonatos e implantes

4.2.3.5.1 Uso Sistêmico

Os bisfosfonatos mostram que têm um importante papel na aceleração de fixações mecânicas. Em outras situações clínicas e experimentais, eles podem diminuir o tempo de espera até a carga dos implantes dentários. (Aspenberg, 2009). Aspenberg 2009 , relata que existe um estudo feito por ele, ainda não publicado que em 5 pacientes edêntulos, cada um recebeu 7 implantes, sendo que um deles estava recoberto com bisfosfonato. Os implantes recobertos com bisfosfonatos se fixaram melhor que os demais.

Yoshinari et al, 2002 utilizaram implantes recobertos com plasma spray de cálcio fosfato que foram imersos em pamidronato e implantados no osso mandibular de beagles. Quatro semanas após a implantação, uma maior porcentagem de contato ósseo foi encontrada ao redor desses implantes após 12 semanas, o que provou ser efeito na promoção de osteogênese na superfície dos implantes.

Chacon et al, 2006 desenvolveram um estudo onde notou que a aplicação de alendronato de sódio não interferiu na osseointegração de implantes em tíbia e fêmur de coelhos e que não houve um efeito significativo no torque de remoção destes. A dose de alendronato aplicada foi de 1,5 vezes a dose equivalente a humanos e se iniciou uma semana antes da instalação dos implantes e se manteve durante o período de cicatrização de 6 semanas.

Em um trabalho de revisão de literatura, Javed & Almas, 2010 selecionaram 12 trabalhos científicos, todos feitos em humanos. Sete eram descrição de caso e cinco possuíam pesquisa retrospectiva. Destes, encontram somente dois que demonstram um impacto negativo do uso de bisfosfonato em tratamento com

implantes dentários. Concluíram que a associação entre a falha do implante e bisfosfonato não pode ser subestimada. Os clínicos devem estar cientes dos riscos possíveis em pacientes em uso de bisfosfonatos. Entretanto, os resultados demonstram que a incidência de falha de implantes é mínima. Concluem dizendo que os implantes em pacientes em uso destas drogas podem osseointegrar e permanecerem estáveis.

Oliveira, 2013 em sua tese de mestrado fez uma pesquisa onde estudou a influência da aplicação de bisfosfonatos nitrogenados e dexametasona nos implantes, aplicados por via subcutânea por um período de 7,14 e 28 dias. Não houve falha da osseointegração em nenhum animal avaliado e não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para os 3 grupos com relação a quantidade de contato entre osso e implante e presença de osso em áreas pré determinadas nos tempos observados. No entanto notou que nos animais tratados com bisfosfonatos associados ou não com dexametasona, aos 14 e 28 dias após a colocação do implante, não ocorreu o fenômeno de remodelação da cortical óssea, ao contrário do grupo controle. Concluiu que apesar de não inibir a osseointegração, inibiu severamente a remodelação da cortical óssea pré existente.

4.2.3.5.2 Uso Local

Devido a severos efeitos colaterais terem sido reportados pelo uso sistêmico do bisfosfonato em humanos, métodos de entrega local dessa medicação são usados para prevenir ou reduzir os efeitos adversos sistêmicos. É afirmado que os bisfosfonatos aumentam a taxa de formação precoce de tecido ósseo ao redor de implantes dentários pela aplicação local de alendronato em implantes de titânio cobertos ou hidroxiapatita após a implantação. Além disso, foi demonstrado que a aplicação local não produziu efeitos colaterais sistêmicos (Guimarães, 2010)

Na odontologia, os estudos demonstram que os bisfosfonatos aumentam a taxa de formação precoce de osso, ao redor dos implantes, através da aplicação local de alendronato, em implantes recobertos com Hidroxiapatita e em implantes maquinados após a instalação. Este método não permite a imobilização direta destes ao redor de implantes, porém com o uso de cobertura fina sobre estes de fosfato de cálcio, os bisfosfonatos podem ser imobilizados nos implantes. Isto devido a afinidade deste fármaco ao fosfato de cálcio. (Yoshinari et al, 2002)

Para avaliar esta hipótese, foram selecionados quarenta implantes comercialmente puros. Um grupo teve a superfície tratada com pó de titânio que sofreu ataque ácido, denominado de controle. Outro com camada de Ca-P com tratamento térmico e outra imobilizada com bisfosfonato imerso em solução de pamidronato dissótico. Estes implantes foram inseridos em áreas edêntulas de cães beagle. Concluíram que o maior percentual de contato ósseo foi encontrado ao redor dos implantes imobilizada com bifosfonatos, após 12 semanas de implantação (Yoshinari et al, 2002)

Os bisfosfonatos por reduzirem a reabsorção óssea, quando aplicados localmente, melhoram a fixação dos implantes em animais experimentais. Isto leva a formação de novo osso lamelar ao redor do implante, o qual se torna lentamente remodelado em osso lamelar. A camada pode mais e o implante irá se aderir mais fortemente ao osso. (Abtahi et al, 2012)

Abtahi et al, 2012 em um estudo clínico randomizado demonstraram que a cobertura com bisfosfonatos melhora a fixação de implantes no osso humano. Porém ressaltam que existe um risco potencial. A diminuição da reabsorção óssea no caso de infecção, permite a preservação deste osso, o que pode causar osteomielite crônica similar a osteonecrose da mandíbula. Entretanto se este efeito ocorrer, pode ser facilmente contornado através da remoção do osso contendo bisfosfonato nas imediações do implante.

4.2.3.6 Bisfosfonatos e Enxertos Ósseos

A colocação do bisfosfonato ao redor dos parafusos favorece a formação óssea, inibe a perda óssea ao redor do parafuso e permite que a fixação permaneça no local até que o enxerto cicatrize (Aspenberg, 2009)

Tengvall et al, 2003 mostraram um aumento da força de remoção de parafusos de aço inox fixados em fêmures de ratos que estavam recobertos com fibrinogênio/pamidronato/ibandronato. Os resultados demonstraram um aumento de 28%, demonstrando a ideia de que os bisfosfonatos podem ser utilizados para melhorar a fixação de materiais no osso.

Resultados semelhantes também foram encontrados por Moroni et al, 2007 e Tagil et al 2008. Nos primeiros pinos de fixação foram recobertos com hidroxiapatita. Já Tagil et al 2008 notaram também uma força maior de remoção, mas não quando eram recobertos com hidroxiapatita.

Em ratos, a injeção direta no buraco do parafuso permitiu um tratamento local e efeito mais intenso melhorando a fixação dos parafusos. Porém em situações clínicas, a solução de bisfosfonato pode ser lavada pelo sangramento e o tratamento ser difícil de controlar. Este problema pode ser superado por dispositivos específicos, tais como: um tampão de espuma embebido de bisfosfonato inserida no orifício do parafuso. Embora viável, pode ser menos prático que simplesmente colocar o bisfosfonato diretamente na superfície do parafuso. (Aspenberg, 2009)

4.2.4 ESTATINAS

Estas drogas são amplamente empregadas para diminuir a hiperlipidemia ou hipercolesterolemia em pacientes em risco de desenvolver uma doença coronariana. (Gaston & Simpson, 2007;3457 Fu et al, 2012).

O anabolismo ósseo regulado pelas estatinas pode ser atribuído a três aspectos: promoção da osteogênese, inibição da apoptose dos osteoclastos e supressão da osteoclastogênese através da interação desta com algumas moléculas essenciais para a formação óssea (Ruan et al, 2012)

O impacto da sinvastatina no metabolismo ósseo aparentemente envolve uma interação complexa com os metabólitos do colesterol, fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e hormônios. As estatinas e o BMP-2 podem atuar como fatores de diferenciação de células precursoras e agir sinergicamente com FGF, prostaglandina E, TGF- β e estrogênio. (Thylin et al, 2002)

Estudos preliminares em animais sugerem que essas drogas aumentam a taxa de formação óssea (Fu et al, 2012), promovendo a atividade osteoblástica e inibindo a atividade osteoclástica (Park, 2009), através do aumento da expressão do RNA mensageiro de proteínas morfogenéticas nos osteoblastos (BMP-2) (Fu et al, 2012), fatores de crescimento vascular endotelial (VEGF) e fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1) (Souza, 2013). Isto levaria ao aumento do volume ósseo e na redução da perda óssea com a diminuição da ação dos osteoclastos (Fu et al, 2012). Das estatinas a mais empregada e estudada é a sinvastatina. Segundo Lee et al, 2008, existem também evidências que essa droga aumenta a atividade de fosfatase alcalina e osteocalcina na medula óssea humana.

4.2.4.1 Estatinas e o tecido ósseo

4.2.4.1.1 Estimula a formação óssea

Mundy et al, 1999 foram um dos primeiros a observar o efeito das estatinas sobre o osso. Estes autores, na procura de moléculas que ativariam o gene da proteína óssea morfogenética (BMP-2), descobriram que a lovastatina possuía esta propriedade, assim como a sinvastatina, mevastatina e atorvasatina. Fizeram então uma série de experimentos. Em experimentos *in vitro* observaram que as

estatinas causaram um acúmulo de osteoblastos e nova formação óssea na cultura de calvária murina. A exposição transitória de cultura óssea às estatinas foi suficiente para iniciar uma cascata de formação óssea, provavelmente induzida pela produção local da proteína osteogênica BMP-2.

Os mesmos autores em um experimento *in vivo* observaram, que as estatinas injetadas localmente sob a calvária em ratos normais resultou no aumento da espessura dela entre 30-50%. E que ratas ovariectomizadas tratadas sistemicamente com estas drogas a dureza da cortical óssea melhorou.

Thylin et al 2002 fizeram um estudo com a aplicação de sinvastatina em camundongos em calvária de ratos, semelhante ao executado por Mundy et al, 1999. Observaram um crescimento maior na espessura da calvária quando foi feito implante de membrana poliláctica com sinvastatina, quando comparados a todos os outros grupos aos 22 dias.

Wong e Rabie, 2003 fizeram 15 defeitos ósseos em calvárias de coelhos. Destes, cinco foram preenchidos com enxerto de colágeno e sinvastatina diluída em água destilada. Os restantes foram deixados vazios como controle. Nos animais onde foi feito o preenchimento com colágeno associado a sinvastatina houve formação de 308% a mais de osso. Concluíram que os enxertos de colágeno com estatina são osseoindutivos e podem ser utilizados como material para enxerto ósseo. Esse efeito pode ser atribuído à liberação controlada de sinvastatina através do tempo. Este estudo sugere que a aplicação de um sistema de liberação controlada pode reduzir a frequência de administração da droga e acelerar a formação óssea

Sugiyama et al, 2007 conseguiram uma melhor estimulação na osteoindução ectópica causada pela proteína morfogenética óssea humana 2 (rhBMP-2) com a aplicação de discos contendo 5µg de rhBMP-2 no músculo da panturrilha de ratos associado com sinvastatina, onde observaram um aumento no volume ósseo ectópico neste grupo.

Özeç et al, 2007 observaram que a aplicação de esponja gelatinosa com sinvastatina estimulou a reparação de defeitos ósseos em mandíbulas de ratos. Criaram defeitos ósseos de 3mm de diâmetro na região do ângulo da mandíbula destes que foram divididos em três grupos: experimental, os defeitos foram preenchidos com sinvastina dissolvida em água e misturada em uma esponja gelatinosa. No segundo grupo foi colocado água e esponja gelatinosa e no terceiro

nada foi colocado. O sacrifício dos animais ocorreu no 14^o dia, onde se observou uma formação óssea maior no grupo experimental.

4.2.4.1.2 Não estimula a formação óssea

Existem resultados na literatura mostrando que as estatinas não tem efeito anabólico sobre o osso, embora haja também estudos pré clínicos e clínicos mostrando que estes medicamentos tem efeitos benéficos na neoformação óssea (Souza, 2013)

A falta de efeito anabólico sobre o osso foi observada por Stechow et al, 2003; Marcondes et al, 2008; Ma et al, 2008; Landim et al, 2010; Chissas et al, 2010. Estes autores através de experimentos distintos não identificaram efeitos favoráveis à utilização sistêmica de sinvastatina oral no tecido ósseo.

Stechow et al, 2003 utilizaram 72 ratas ovariectomizadas. Fizeram a aplicação de 10 mg/kg/dia de sinvastatina e também de 80µg/kg/dia de paratormônio com o objetivo de estimular a formação óssea. Observou que o paratormônio obteve maior eficiência na formação óssea que a sinvastatina. Já Marcondes et al, 2008 induziram periodontite experimental por ligadura nos molares inferiores em 12 ratos. Posteriormente foram tratados por 30mg/kg/dia com sinvastatina e 30/mg/kg/dia com água. As mandíbulas dos animais foram removidas e houve diferença significativa, quando comparadas com os controles pois não teve efeito sobre o processo de reparo ósseo.

Chissas et al, 2010 fizeram um experimento utilizando 54 coelhos. Compararam a dosagem de 30mg/kg/dia e a dose de 10/mg/kg/dia na cicatrização de fraturas ósseas desses coelhos. Na dosagem maior houve efeito negativo na cicatrização óssea e na dosagem menor, não houve qualquer efeito. Estudos bioquímicos sanguíneos, testes biomecânicos, análise histomorfométrica e tomografia computadorizada quantitativa periférica foram utilizados para analisar os resultados

4.2.4.2 Efeitos das Estatinas sobre Implantes

A sinvastatina também tem seu efeito na osteogênese de implantes de titânio. Ayukawa et al, 2004 utilizaram 10 ratos que receberam implantes em suas

tíbias. Foram divididos em dois grupos. No grupo experimental foi aplicado diariamente 10mg/kg de sinvastatina intraperitonealmente e no grupo controle solução salina. Apesar de haver formação óssea em ambos os grupos, no grupo controle foi observado osso, mas também tecido conjuntivo entre o osso e o implante. No grupo tratado houve aumento da taxa de contato ósseo do implante e da densidade óssea trabecular no canal medular na tíbia dos ratos. Porém a rápida absorção e degradação da droga necessitou de repetidas injeções para manter uma concentração local. Desta forma um sistema mais conveniente e efetivo é essencial para seu uso clínico.

Du et al., 2009 demonstraram em um estudo que a sinvastatina melhorou significativamente a osteoporose dos ratos ovariectomizados e aumentou a área de contato osso implante, a área óssea e a densidade óssea na zona medular.

Ayukawa et al 2009, utilizaram de 60 ratas com 30 semanas de idade. Receberam implantes comercialmente puros em ambas as tíbias. Foram divididas em 5 grupos que receberam 0,125, 1, 5 ou 10 mg/kg de sinvastatina administrados diariamente intraperitonealmente no grupo experimental e nas ratas restantes. Trinta dias após a primeira aplicação da droga, os animais foram sacrificados. Foram obtidas a taxa de contato osso implante, a densidade do canal medular e a porcentagem de osso cortical. Marcadores para a renovação óssea foram também mensurados no dia da eutanásia pela medição da quantidade de osteocalcina que é produzida somente pelos osteoblastos. Neste estudo não foram observados efeitos no osso cortical e melhores resultados nos grupos de 5mg/kg e 10mg/kg foram observados.

Yang et al, 2012 fizeram um experimento com o emprego de 96 ratas ovariectomizadas. Foram instalados implantes nas tíbias e estes tinham a superfície tratada por sinvastatina em concentrações distintas, 10×10^{-7} mol/l e 10×10^{-6} mol/l. As duas concentrações de sinvastatina mostraram significativo aumento da área óssea e contato osso implante, comparado aos controles sem a adição deste fármaco.

Faraco-Schwed, 2014 desenvolveu um estudo para avaliar o efeito da aplicação tópica de gel de sinvastatina no torque de remoção de implantes de titânio em tíbia de coelho. Um total de 32 cirurgias foram feitas em 16 coelhos para a instalação de dois implantes na tíbia de cada coelho. Antes da colocação dos

implantes, em uma das aberturas ósseas feitas foi aplicada 30mg/ml de sinvastatina em gel. O torque de remoção dos locais onde foram aplicadas a droga aumentou.

4.2.4.3 Efeitos das estatinas sobre o alvéolo Dentário

Para avaliar o efeito da sinvastatina no alvéolo dentário após a exodontia, Sato et al, 2005 utilizaram 36 ratos divididos em 6 grupos. No grupo controle não foi aplicado nada, no grupo da sinvastatina recebeu 2mg desta droga, o grupo colágeno recebeu apenas colágeno bovino, no grupo colágeno-sinvastatina foi aplicado 2mg de sinvastatina e colágeno bovino no grupo sulfato de cálcio houve a aplicação de sinvastatina 2mg com sulfato de cálcio. O sacrifício e dissecação das mandíbulas que foram submetidas a exames histomorfométricos e radiológicos ocorreu depois de quatro semanas. A aplicação da sinvastatina sozinha ou com colágeno bovino não favoreceu a formação óssea dos alvéolos, ao contrário dos grupos que receberam sulfato de cálcio e sinvastatina. Isto indica que a sinvastatina aumenta a formação de osso nos alvéolos, dependendo do carreador que for utilizado.

Sato et al, 2005 fizeram um estudo em que aplicaram no alvéolo de incisivos centrais inferiores extraídos de ratos. Para isto os dividiram em grupos. No grupo controle não houve tratamento. No Grupo S, a droga foi aplicada diretamente. No grupo Col colágeno seco congelado foi aplicado. No grupo Col-S colágeno seco congelado contendo sinvastatina foi aplicado. No grupo P, foi aplicado gesso paris (sulfato de cálcio e no grupo P-S aplicado gesso paris mais sinvastatina. Este último teve melhores resultados com melhor crescimento ósseo o que não foi observado com a sinvastatina pura aplicada ou colágeno.

Wu et al, 2008 estudaram a aplicação de sinvastatina na reabsorção alveolar após a extração dentária. Para isto utilizaram de sessenta ratos divididos em grupo experimental e controle. Copolímeros de ácido poliático e poli glicólico com ou sem sinvastatina foram implantados em locais de extração dos incisivos mandibulares direitos. Os ratos foram mortos na 1, 2,4, 8, 12 semanas após a implantação. Observaram que a altura do rebordo alveolar residual e a densidade óssea do grupo experimental foi maior que no grupo controle, o que indica que a aplicação local de sinvastatina poderia preservar o osso alveolar residual promovendo a formação óssea no local de extração.

4.2.4.4 Uso Tópico

Segundo Souza, 2013 o efeito osteogênico ocorre após aplicações locais com diferentes carreadores em vários modelos animais. O efeito sobre o crescimento ósseo é mais favorável com doses reduzidas de 2,2 mg para 0,5mg, além de reduzir a inflamação para níveis críticos mais aceitáveis. Em contrapartida, as estatinas administradas por via oral são mal distribuídas no osso. Menos de 5% alcança a circulação sistêmica e as doses necessárias para se ter um efeito sobre o osso são muito mais elevadas do que as necessárias para reduzir o colesterol, além de associadas à maior toxicidade. (Wu, 2008; Souza, 2013) Além disto os efeitos desta droga quando administrada sistemicamente são minimizados pelo *clearance* do fígado e os sistêmicos de altas doses são significativos.

5 DISCUSSÃO

5.1 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Existem muitas evidências conflitantes a respeito do efeito dos anti-inflamatórios no reparo ósseo. (Gaston & Simpson,2007).Seu uso tem sido ao longo dos anos motivo de fortes controvérsias na literatura científica. Há artigos que demonstram em animais que o uso de anti inflamatórios tem efeitos benéficos sobre a cicatrização tecidual e outros que demonstram o contrário. Estas controvérsias podem ser atribuídas aos seus efeitos transitórios na inibição de COX-2 , bem como na dosagem, sexo e duração da terapia. (Utvag et al, 2010)

Winnet, 2013 relata em sua tese que não há dúvidas que as prostaglandinas sejam essenciais para a cicatrização óssea. Inúmeros dados demonstram o seu papel no processo de sinalização que estimula a reabsorção óssea (através de um aumento da atividade dos osteoclastos) , a formação óssea (através de um aumento da diferenciação dos osteoblastos) e a angiogênese. A interação complexa entre os tecidos, droga, dosagem e o tempo explica a dificuldade na demonstração *in vivo* dos efeitos danosos de um ou mais anti-inflamatórios não esteroides na osseointegração dos implantes dentários. Segundo o autor, há um grande número de estudos fraudulentos que indicavam segurança e o uso pré-operatório dos inibidores de COX-2 que depois foram retratados. Isto causou um enorme déficit enorme no conhecimento atual das consequências clínicas do uso destas drogas. Relata também que ainda há questões não resolvidas a respeito da dose e do curso do tratamento especialmente em humanos. Devido ao amplo efeito das prostaglandinas durante a cicatrização dos tecidos surgiram várias ambiguidades no entendimento da ação destas drogas

Trabalhos experimentais e clínicos mostram que essa classe de medicamentos pode afetar a neoformação óssea reparacional, inibindo o reparo de fratura de ossos longos, a fusão espinhal e a osseointegração de implantes (Fracon, 2009). Os trabalhos mostrados acima demonstram em estudos *in vitro* e *in vitro* claramente o papel essencial da enzima COX-2 na osteogênese e cicatrização de fraturas bem como a influência que esta exerce sobre as células ósseas.

Os mecanismos pelos quais os AINEs com inibidores seletivos de COX-2 prejudicam a reparação óssea ainda não foram completamente elucidados, mas as evidências discutidas, demonstram que a enzima COX-2, tem importante papel na diferenciação dos osteoblastos, participando ativamente do processo osteogênico e também diferenciação dos osteoblastos. Li et al, 2012 relatam que durante a inflamação ou injúria, grandes quantidades de prostaglandina E2 (PGE2) são produzidas pela COX-2. Isto aumenta o potencial das células mesenquimais produzirem osteoblastos, já que a COX-2 pode exercer seu efeito regulando o fator de transcrição RUNX2 que é crucial para a diferenciação osteogênica das células mesenquimais.

Aspenberg, 2005 relata que “enquanto que a inibição do reparo em animais é inegável, a relevância clínica destes achados está sendo debatida. Entretanto há várias observações clínicas que sugerem que a inibição da COX é danosa. Primeiramente os inibidores desta enzima são altamente eficiente para inibição da ossificação heterotrópica em cirurgia de quadril. Em um estudo controlado porém retrospectivo de fraturas de corpo de fêmur, os inibidores de COX têm uma forte e alta significância com a união atrasada e pseudoatrite”.

O mesmo autor conclui dizendo que “não há dúvida que os inibidores de COX podem ter um efeito inibitório na formação óssea em humanos. Ainda tem que se determinar em quais situações isto é importante e em quais situações a cicatrização irá ocorrer normalmente de qualquer maneira”

Boursinos et al 2008 relatam em um trabalho de revisão da literatura que está claro que os anti-inflamatórios convencionais possuem um efeito inibitório na cicatrização óssea sendo sua administração por um período curto ou longo.

Fu et al, 2012 mesmo relatando que apesar dos resultados conflitantes, períodos maiores de cicatrização podem ser recomendados antes dos implantes receberem cargas mastigatórias e que a prática usual de prescrever anti-inflamatórios não esteroides para o controle da dor pós operatória deve ser reavaliada.

Por outro lado, existem também pesquisas de vários autores de que os anti-inflamatórios não esteroides possuem pouco ou nenhum efeito sobre a cicatrização de fraturas em modelos animais. Em humanos existem poucos dados e evidências insuficientes que demonstram um relacionamento do uso de anti-inflamatórios e reparo ósseo. (Pountos et al, 2008)

Isto é corroborado por Kalyvas & Tarenidou, 2008. Em seu trabalho de revisão de literatura, sobre a influência dos anti-inflamatórios não esteroides na osseointegração, faz críticas aos estudos *in vitro* e *in vivo* a respeito. Em estudos *in vivo* relatam que existem diferenças farmacocinéticas entre as espécies. Muitos autores usam doses de medicação que correspondem às doses recomendadas para humanos. Porém é estimado que a meia vida, com por exemplo do celecoxib e rofecoxib em porcos da Índia é de 4 a 5 horas, comparados às 11 e 10-17 horas respectivamente, em pacientes humanos. Consequentemente os efeitos destas medicações pode ser subestimado. É também desconhecido quando a mesma dose desta medicação inibe a COX-2 tanto em humanos quanto em animais.

Pountos et al, 2008 em um trabalho extenso de revisão, relatam que existem publicações utilizando de vários modelos animais, sugerindo que os anti-inflamatórios, devido ao seu efeito na produção de prostaglandinas, estão correlacionados ao prejuízo na cicatrização óssea. Por outro lado relatam também que vários autores demonstraram também em modelos animais que estas mesmas drogas possuem pouco ou nenhum efeito na cicatrização de fraturas. Em humanos eles acreditam que existem poucos dados demonstrando um relacionamento potencial entre a cicatrização óssea e o uso de Anti-Inflamatórios não esteroides. Concluem relatando que estas drogas possuem um benefício claro. Os resultados contraditórios destes vários modelos animais, assim como a ausência de dados clínicos randomizados, sugerem que mais pesquisas devem ser conduzidas neste tópico. Os estudos em animais podem não refletir a situação clínica. Finaliza relatando que os clínicos devem medir os riscos potenciais e benefícios do uso destas drogas.

Koester & Spindler, 2006 relatam que apesar de vários estudos em animais a respeito, nenhuma inibição de fraturas foi observada em inibidores de COX-2. Relata que estudos em humanos que encontraram uma associação entre a não união de fraturas e o uso de anti-inflamatórios não esteroides envolveu altas doses ou o uso por longos períodos e que nenhum destes medicamentos é usado desta forma na prática clínica. Assim nenhuma evidência firme baseada em recomendações deve ser feita a respeito do uso de anti-inflamatórios não esteroides e tratamento de fraturas. Relatam que teoricamente, estas drogas podem atrasar a cicatrização de fraturas e que o efeito pode ser potencialmente mais danoso, quando a cicatrização

já está comprometida ou o suprimento vascular é tênue. Entretanto os benefícios do controle de dor apropriado devem ser considerados durante o período agudo.

Segundo Lamano- Carvalho, 2007, a utilização prolongada dos anti-inflamatórios não esteróides retarda o reparo de ossos longos e a fusão espinhal, em animais experimentais. Quanto aos estudos clínicos, a literatura sugere com raras exceções que os AINES podem interferir negativamente com a taxa de fusão espinhal além de serem efetivos na prevenção de ossificação heterotrópica. Conclui relatando que apesar da comprovação da importância da Prostaglandina E2 sintetizada pelos osteoblastos sob estímulo da COX-2 para a formação óssea, os resultados experimentais referentes aos estudos são ainda controversos e não há comprovação de que eles interferem com a neoformação óssea reparacional em humanos.

van der Heide, et al, 2008 em um estudo utilizando de bodes, concluíram que embora exista evidência suficiente que os anti-inflamatórios não esteroides podem influenciar o reparo e crescimento ósseo em animais pequenos, os efeitos destas drogas em humanos e animais de grande porte parece ser limitado.

Isto também é corroborado por Kalyvas & Tarenidou, 2008. Relatam que existem diferenças farmacocinéticas entre as espécies, sendo difícil saber se estas drogas irão se comportar nos animais de pequeno porte da mesma maneira que nos humanos.

Maxy & Glassman 2001, relatam que o mecanismo da ação deletéria destes fármacos ainda não está claro. Segundo esses autores, estudos experimentais demonstraram que os AINEs não modificam as propriedades osteoindutivas da matriz óssea. Porém a inibição da síntese de prostaglandinas por eles faz com que ocorra uma inibição do aumento do fluxo sanguíneo no período inicial de osteogênese e reduza a proliferação de células mesenquimais por um efeito direto nas células formadoras ósseas ou nas superfícies endósteas. Relatam também que ainda existem muitas questões a serem elucidadas. Estudos em humanos prospectivos para confirmar os achados em animais devem ser feitos. Concluem relatando a necessidade de maiores investigações e que estes medicamentos devem ser evitados nos casos em que a osteogênese e cicatrização óssea é essencial.

Em estudos *in vitro* não se sabe ao certo a concentração exata de anti-inflamatórios não esteroides que alcança a região peri-implantar. Assim não se pode reproduzir um modelo *in vitro* de osseointegração influenciada pela administração oral de anti-inflamatórios não esteroides. Nos estudos existe uma grande variação da dose, o que impossibilita que possam ser comparados entre si e com condições clínicas. Além disto a concentração e ação exata dos fatores de crescimento secretados no osso em cicatrização não é conhecida. Como por exemplo a PGE₂, citada acima. Esta prostaglandina pode promover a produção óssea em baixas concentrações, porém em altas faz exatamente o contrário. É importante também levar em consideração que vários fatores se interagem na cicatrização óssea, por competição ou sinergia o que não é possível reproduzir em estudos *in vitro*.

Segundo Thomas & Puleo, 2011, a reconciliação destes resultados positivos com a associação negativa do uso de AINEs e cicatrização óssea na literatura ortopédica é difícil, embora a duração limitada da terapia após a maioria das intervenções dento alveolares podem abrandar os efeitos negativos dos AINEs na cicatrização óssea. Várias considerações dignas de nota existem. Primeiro é que muitos relatos da literatura dos efeitos deletérios do uso de AINEs são derivados de modelos de fratura de ossos longos. Segundo é que o processo de cicatrização pode diferenciar de alguma forma quando se considera a consideração de feridas cirúrgicas em ossos membranosos na região craniofacial. É óbvio que estudos adicionais são necessários nesta área. Faltam informações mais definitivas, entretanto os clínicos podem diminuir a duração e dosagem de AINEs após a implantação cirúrgica na cavidade oral.

A respeito da cicatrização alveolar, Segundo Fracon et al, 2008, existem poucos estudos a respeito da possibilidade de efeitos deletérios dos anti-inflamatórios na cicatrização do osso alveolar. Entretanto a falta de evidência de um efeito não significa que ela não exista. Para eles, há necessidade de mais estudos experimentais e testes clínicos sejam executados antes de descartar precauções ou contra indicar o uso de anti-inflamatórios na clínica odontológica sob circunstâncias especiais. Existem questões que devem ser respondidas tais como se os pacientes que querem formação de osso reparacional podem ser submetidos com segurança ao uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides e que tipos destes fármacos são menos danosos nestas situações.

5.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES

Os pacientes que fazem uso de anti-inflamatórios esteroides constituem um desafio à implantodontia atual. Existem poucos artigos que falam sobre o manejo destes pacientes relacionados à implantodontia ou cirurgia buco maxilo facial, sendo muitos direcionados à Ortopedia. Faltam estudos prospectivos e clínicos documentando os efeitos dos corticosteroides nos ossos maxilares e integração de implantes nos mesmos. (Wood & Vermilyea, 2004)

Muitos casos de sucesso na terapia implantar já foram reportados em pacientes com osteoporose induzida por corticoides. Em estudos humanos e animais que a terapia por implantes é um sucesso em pacientes osteoporóticos, as taxas de sucesso ainda não estão claras. (Beikler & Flemming, 2003) Uma das dificuldades em estudar os efeitos dos anti-Inflamatórios esteroides nos ossos é a falta de uma padronização. Existem diferentes modelos animais empregados, doses diferentes e idade diferente de animais o que pode levar a resultados contraditórios (Bouvard et al, 2013).

Li et al, 2012 fala que embora existam muitos trabalhos relatando que estas drogas bem com os anti-inflamatórios não esteroides podem atrasar a cicatrização de tecidos, não se podem ser aplicados aos ossos da face. Isto porque estes diferem significativamente dos ossos longos em termos de desenvolvimento. Ao contrário do tronco e do esqueleto apendicular, que desenvolvem do mesênquima, o esqueleto do crânio e maxilofacial é derivado do ectomesênquima da crista neural. A origem embrionária do osso influencia o processo de regeneração do osso adulto, além do fato que estes sofrem processo de ossificação intramembranosa, ao contrário dos demais ossos do corpo que sofrem ossificação endocondral.

Segundo Fu et al., 2012 muitos dos estudos sobre os efeitos ósseos dos anti-inflamatórios esteroides baseiam-se na cicatrização de ossos longos, que são embriologicamente e estruturalmente diferentes dos encontrados na cavidade oral. Relata também que em muitos estudos com animais a diferença entre a padronização do design dos implantes pode influenciar significativamente na osseointegração dos implantes dentários. E também que em um ambiente clínico os pacientes podem ter diferentes medicações, regime de dosagem e duração de terapia quando comparados aos modelos animais.

Wood & Vermilyea, 2004 relatam que mesmo como uso a longo prazo de corticosteroides não se demonstrou um efeito deletério sobre a gengiva e os tecidos periodontais subjacentes ao dente, os efeitos sobre os tecidos peri-implantares não foi documentado. Relata que até o presente momento, parece que o uso prolongado de corticoides não seja um contra indicação à colocação de implantes. Uma consideração mais importante a ser feita é o status da doença pela qual os corticosteroides estão sendo administrados e o prognóstico geral da saúde do paciente.

Existe um debate para saber até que ponto o diagnóstico da Osteoporose esquelética até que ponto a osteoporose sistêmica é de fato manifestada na cavidade oral. Existem estudos que relatam que a osteoporose pode ser um problema para a inicialização e manutenção da osseointegração de implantes dentários. Baxter & Fattore, 1993 relatam que apesar da osteoporose ser uma afecção que pode afetar o tratamento por implantes, admite que o osso osteoporótico cicatriza normalmente. Porém enfatiza que estes pacientes podem necessitar de algum cuidado. Já Fujimoto et al, 1998 e Bencharit et al, 2010 relatam que não há influência destas drogas na osseointegração, ao contrário que ocorre no osso esquelético.

A literatura apresenta dados controversos em relação à indicação de implantes osseointegráveis para pacientes com osteoporose. A deficiência estrogênica afeta a formação óssea ao redor de implantes e conseqüentemente o contato osso/implante. Também se tem relatado que a osseointegração de biomateriais é menor em pacientes que apresentam osteoporose, o que determina maior índice de insucesso em tratamentos cirúrgicos. Porém, em estudos envolvendo pacientes que apresentavam osteoporose severa, observou-se êxito no tratamento com implantes. Assim, desde que haja quantidade óssea suficiente no leito receptor do implante, a osteoporose não representa um fator de risco para a implantodontia. Talvez o sucesso de tratamentos com implantes em pacientes portadores de osteoporose deva-se, pelo menos em parte, à instalação dos implantes em regiões menos afetadas pela deficiência de estrógeno. Ante a queda nas taxas de estrógeno, a perda óssea ocorre principalmente em regiões de osso esponjoso, como, por exemplo, o processo alveolar. Em regiões de osso cortical, não se observa diminuição significativa de densidade óssea. (Faloni & Cerri, 2007)

Ainda em ratas nas quais a osteoporose foi estabelecida após a osseointegração, menores valores de torque de remoção de implantes foram observados. Portanto, existem controvérsias em relação à indicação de implantes para pacientes com osteoporose. Essa doença óssea parece representar uma contraindicação relativa ao tratamento com implantes. (Faloni & Cerri, 2007)

Porém Waters et al, 2000 relata que os ratos podem não ser uma boa espécie para estudo dos efeitos dos corticosteroides, já que eles não respondem de maneira consistente a este tratamento com perda óssea e também possuem corticosteroides endógenos diferentes que os humanos e os coelhos.

Joahansson, 2001 já relatava que existem especulações a respeito do efeito da osteoporose nos osso maxilares, embora nenhum estudo conseguiu demonstrar esta influência. Fala que não existem evidências, mesmo com a osteoporose generalizada que é capaz de refletir no osso alveolar dos maxilares e pode se tornar um fator específico para determinar o prognóstico. Isto vai contra o estudo de Bouvard et al, 2013 relatado acima.

Estes fármacos além de afetarem o metabolismo ósseo, podem induzir ao aparecimento de Diabetes, além de atrasar a cicatrização tecidual. Assim no manejo destes pacientes que fazem o uso crônico destas drogas, estes fatores devem ser também incluídos no plano de tratamento. Existe também o fato que muitos dos pacientes que utilizam estas drogas, para evitar o aparecimento de osteoporose, associam seu uso com bisfosfonatos o que pode ser um fator complicador a mais na instalação de implantes. Assim neste tipo de paciente é importante que seja sempre que possível definir uma alternativa mais conservadora. Uma vez que não é possível, o prognóstico a longo prazo dos implantes pode ser similar em pacientes com diabetes controlado e ou osteoporóticos. (Bencharit et al, 2010)

5.3 BISFOSFONATOS

Segundo Abtahi, 2013 muitos autores descreveram a eficácia dos bisfosfonatos na fixação mecânica de implantes em ossos osteoporóticos. Porém existem muitas diferenças entre o metabolismo ósseo de pequenos animais que em humanos tais como a densidade mineral e capacidade cicatrizatória. Até após diferentes estratégias como ovariectomia e aplicação de esteroides, a densidade óssea é maior que os equivalentes humanos. Assim é questionável a extrapolação dos estudos *in vivo* de pequenos animais para situações clínicas específicas.

Existe um temor da classe odontológica a respeito desta droga, principalmente em sua relação com a osteonecrose dos maxilares. Porém, segundo Albandar, 2008 um relacionamento de causa efeito entre a osteonecrose e o uso de bisfosfonatos não foi ainda estabelecido. Existe também um entendimento incompleto de como a terapia com bisfosfonatos pode afetar a cicatrização tecidual e a taxa de sucesso de implantes

Bell & Bell, 2008 fizeram um estudo clínico retrospectivo onde concluíram que os pacientes em uso com bisfosfonatos podem sofrer falhas semelhantes aos demais pacientes.

A terapia com bisfosfonatos não é um fator significativo no insucesso de implantes dentários. (Albandar 2008) Segundo Carvalho, 2010 o uso de bisfosfonatos em diversos trabalhos demonstrou em até 8% de aumento da densidade óssea em pacientes que fazem o uso sistêmico destes medicamentos. Porém segundo o mesmo autor, o sucesso é contraditório já que grande parte dos estudos foi feita em laboratório e não apresentam resultados fiéis para uso clínico

Kalra & Jain, 2013 relata é importante identificar o tipo de bisfosfonato (oral ou intravenoso que o paciente está em uso antes de planejar a instalação de implantes. Relata que nem sempre os pacientes com terapia de bisfosfonatos resulta em osteonecrose da mandíbula, mas depende da duração da terapia. Segundo este autor, a Associação Americana de cirurgia oral e maxilofacial não contra indica a instalação de implantes em pacientes em uso de bisfosfonatos por menos de três anos antes da cirurgia, se não estão presentes outros fatores de risco como esteroides ou idade avançada. Se os pacientes estão utilizando o medicamento por mais de três anos, é recomendado suspender seu uso por pelo menos três meses

antes qualquer procedimento cirúrgico. A droga pode ser utilizada novamente somente após a cicatrização estiver completa.

Martin et al, 2010 fez um estudo de coorte onde foi enviado um questionário para 13.946 pessoas que receberam bisfosfonatos. Destas 8572 responderam, sendo que apenas 589 pacientes receberam implantes. Somente 16 destes é que apresentaram falha documentada do implante, de diferentes fabricantes, instalados por diferentes profissionais entre 1997 e 2007. Observaram que houve uma maior quantidade de falhas tardias que precoces com maior proporção na mandíbula que na maxila. Concluíram que a taxa de falhas de implantes em pacientes recebendo bisfosfonatos é muito baixa.

É sempre importante ao tratar um paciente com bisfosfonatos ter um contato com o médico e obter deste um aval para a liberação do tratamento bem como ter informações sobre o tipo de medicação, curso e duração do tratamento e finalidade.

5.4 ESTATINAS

Segundo Park, 2009 embora existam informações abundantes a respeito dos efeitos benéficos da sinvastatina sobre o osso, existem alguns resultados conflitantes a respeito. Isto pode ser devido ao fato que os efeitos da sinvastatina pode ser influenciado por uma gama de fatores incluindo o método de administração, duração da exposição, tipo de modelo animal experimental e biodisponibilidade. Ressalta que maiores pesquisas devem serem feitas para determinar o limiar terapêutico, modo de aplicação e a efetividade em humanos para a regeneração óssea.

Fu et al, 2012 em um trabalho de revisão de literatura, selecionaram 07 artigos que consideraram relevantes. Neles, os experimentos foram conduzidos em tíbias de ratos e coelhos onde observaram efeitos positivos do emprego das estatinas. Porém estes autores ressaltam que nestes animais a dosagem empregada nos experimentos é frequentemente maior (aproximadamente 10 vezes) do que consumo humano habitual. Segundo, a rota da administração da droga foi percutânea ou invés da administração oral utilizada em humanos. E além disto, segundo estes autores, a tíbia de rato é estruturalmente diferente do osso alveolar de humanos. A flora bacteriana da boca humana é mais complexa que a tíbia de ratos que também não é sujeita a ação de forças oclusais assim como na boca humana. E finalmente relatam que a administração oral das estatinas em humanos pode não ter um efeito significativo na remodelação óssea ao redor de implantes dentários devido a primeira passagem desta droga no fígado que libera somente menos de 5% da droga disponível à circulação sanguínea.

Yang et al 2011 relatam que apesar da administração sistêmica de sinvastatina facilitar o processo de osteogênese, requer doses altas para este efeito. Isto porque é metabolizada pelo fígado o que pode causar uma concentração insuficiente para a formação óssea. Desta forma a administração tópica pode ser um meio melhor para se obter um aumento ósseo local.

Porém este autor relata que os estudos que procuraram os efeitos das estatinas na osseointegração de implantes e na cicatrização peri-implantar demonstraram um aumento na formação de um novo osso, bem como formação óssea e melhor contato do osso-implante. Estes resultados preliminares promissores podem ser levados para a clínica por onde se espera uma melhor cicatrização óssea

em pacientes que estão utilizando estatinas diariamente. Outros meios clínicos podem ser usados na introdução de estatinas em locais implantados assim como revestir a superfície dos implantes com estatinas ou estatinas localmente aplicadas nos locais onde foi feita a osteotomia antes da instalação de implantes pode diminuir o tempo de cicatrização e permitir a restauração dos implantes mais precocemente. Além disto as estatinas podem ser incorporadas nas técnicas de aumento ósseo para aumentar a formação de novo osso e atingir uma boa qualidade e volume. (Fu et al, 2012)

As estatinas como material direcionado à Implantodontia podem serem promissoras e seu uso tópico têm dado resultados animadores em modelos animais. São necessários maiores estudos para determinar a eficácia e segurança do medicamento para este fim.

6 CONCLUSÃO

- Os fármacos de uso sistêmico que podem ter importância na implantodontia são: AINES, Anti Inflamatórios Esteróides, Bisfosfonatos e as Estatinas.
- OS AINES parecem interferir negativamente na implantodontia, mas seus efeitos ainda não estão bem compreendidos.
- OS corticoides interferem negativamente na qualidade óssea podendo comprometer a sobrevida dos implantes
- Os bisfosfonatos podem favorecer a ossointegração, se forem utilizados localmente, mas estudos ainda são necessários para comprovar este benefício
- As estatinas de uso sistêmico em nada interferem na reparação óssea, mas quando utilizadas localmente podem favorecer a osseointegração.
- Mais estudos são necessários em humanos para determinar os aspectos positivos e negativos dos medicamentos de uso sistêmico na implandontia.

7 BIBLIOGRAFIA:

- Abtahi, J; Tengvall, P; Aspenberg, P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone*. V 50, p 1148-1151, 2012
- Abtahi, J. Bisphosphonates and implants in the jaw bone. 2013, 142f. Dissertação (Doutorado) – Departamento de Medicina Clínica e Experimental – Universidade de Linköping, Linköping, 2013.
- Albandar JM. Oral bisphosphonate therapy may not significantly compromise dental implants success. *J Evid Based Dent Pract*. V 8, n 4, pg 229-31, 2008.
- Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand*. V 51, n4, pg 595-600, 1980.
- Alissa, R; Sakka, S; Oliver, R. et al. Influence of Ibuprofen on bone healing around dental implants: a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *European Journal Of Oral Implantology*. V 2, n 3, p 185-199
- Andrade, ED. Uso de Medicamentos da prevenção e controle da dor. In: _____ *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia*. 1a. Edição. São Paulo: Artes Médicas, 2001, pg 45-64
- Atlman, RD; Latta, LL; Keer, R et al. Effect of non steroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: A laboratory study in rats. *J Orthop Trauma* v 9, n 5, pg 392-400. 1995.
- Arantes, RVN. Estudo da angiogênese e da expressão temporal do VEGF e dos seus receptores VEGFR-1/Flt-1 e VEGFR-2/Flk-1 durante o reparo ósseo alveolar normal e com uso terapeutico de um antiinflamatório não esteroidal seletivo para COX-2 em ratos. Tese (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauro, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011
- Arpornmaeklong, P; Akarawatcharanga, B. Factors Influencing Effects of Specific COX-2 Inhibitor NSAIDs on Growth and Differentiation of Mouse Osteoblasts on Titanium Surfaces. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. V.32, n6. P.1071-81, 2008.
- Assael, LA. Bisphosphonates and Oral Health: Primer and an Update for the Practicing Surgeon. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*. V 23, p 443-453, 2011.
- Aspenberg, P. Drugs and fracture repair. *Acta Orthopaedica*. V 6, n 76, o 741-748
- Aspenberg, P. Bisphosphonates and implants. An Overview. *Acta Orthopedica*. V 80, n.1, p. 119-123, 2009
- Ayukawa, Y.; Okamura, A.; Koyano, K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. A histological and histometrical study in rats. *Clinical Oral Implant Research*, v. 404, p. 343-52, Nov. 2004.
- Barry, S. Non-Steroidal anti-inflammatory drugs inhibit bone healing: A review. *Vet Comp Orthop Traumatol*. V. 6, p385-392, 2010.
- Baxter, JC; Fattore, L. Osteoporosis and Osseointegration of Implants. *Journal of Prosthodontics*. V 2, n2, p120-125, 1993.
- Becker, W; Hujoel, PP; Becker, BE; Willingham, H. Osteoporosis and Implant Failure: An Exploratory Case- Control Study. *J Periodontol*, V 71, n 4, pg 625-631, 2000.
- Bell, BM; Bell, RE. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg*. V 66, p 1022, 1024, 2008.

- Beikler, T; Flemming, TF. Implants in Medically Compromised Patients. *Crit Rev Oral Biol Med*. V 4, n 14, p 305-316, 2003.
- Bencharit, S; Reside, GJ, Howard-Willians, E. Complex Prosthodontic Treatment with Dental Implants for a Patient with Polymyalgia Rheumatica: A Clinical Report. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. V 25, n, 6, p1241-1245, 2010
- Blackwell, KA; Raisz, LG; Pilbeam, CC. Prostaglandins in Bone: Bad Cop, Good Cop?. *Trends Endocrinol Metab*, 21(5), 294-301, 2010.
- Bootsma, GP; Dekhuijzen, PNR; Festen, CLS; van Herwaarden. Effects of inhaled corticosteroids on bone. *Netherlands Journal of Medicine*. V 50, p 254-260, 1997.
- Boursinos, LA, Karachalios, T; Poultides, L; Malizos, KN. Do steroids, conventional non steroidal anti-inflammatory drugs and selective COX-2 inhibitors adversely affect fracture healing?. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. V.9, n1 p 44-52, 2009.
- Bouvard, B; Gallois, Y; Legrand, E; Audran, M; Chappard, D. Glucocorticoids reduce alveolar and trabecular bone in mice. *Joint Bone Spine*. Vol 80, n 1, pg 77-81, 2013, Pages 77-81
- Béatrice Bouvard, Yves Gallois, Erick Legrand, Maurice Audran, Daniel Chappard
Carvalho, PSP; Santos, HF; Duarte, BG, et al. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bisfosfonatos. *RGO*, v. 15, no 2, p 183-189, Ago 2010.
- Chacon, GE; Stine, EA, Larsen, PE, Beck, M, et al. Effect os Alendronate on Endosseus Implant Integration: An in vivo study in Rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*. V 64, p 1005-1008, 2006
- Cheng, A; Mavrokkokki, A; Carter, G; Stein, B, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian Dental Journal Medications Supplement*, v 50,n 2, p S4-S13.
- Chiakazu, D; Tomizuka, T; Ogasawara, H; Saijo, T; et al. Cyclooxygenase-2 activity is essencial for te osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Surg*. V36, p 441-446, 2007.
- Chikazu, D; Fujikawa, Y; Fujihara, H; Suenaga, H; et al. Cyclooxygenase-2 activity is important in craniofacial fracture repair. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. v40 p322–326, 2011.
- Chissas, D; Stamatopoulos, G ; Verettas, D; Kazakos, K; Papalois, A; et al. Can low doses of simvastatin enhance fracture healing? An experimental study in rabbits. *Injury*. V 41, n 7, pg 687-92, 2010.
- Clària, J. Cyclooxygenase-2 Biology. *Current Phamarcological Design*, vol 9, 2177-90; 2003.
- Cook, SD; Barrack, RL; et al. Effects of Indomethacin on Biologic Fixation of Porous Coated Titanium Implants. *The Journal of Arthroplasty*. V 10, n 3, p 351-358, 1995.
- Cottrell, J; O'Connor, P. Effect of Non Steroidal Anti- Inflammatory Drugs on Bone Healing. *Pharmaceuticals* 2010, 3 , 1668-1693
- Cruzoé-Souza, M. Avaliação do reparo ósseo em mandíbulas de ratas ovariectomizadas e submetidas à distração osteogênica. 2011. 100f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências de Saúde, Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2011.
- Engesaeter, LB; Sudmann, B, et al. Fracture healing in rats inhibited by locally administred indomethacin. *Acta Orthop Scan* v 63, no 3, p 330-3, 1992.

- Erdogan, O; Shafer, DM; Taxel, P; Freilich, MA et al. A review of the association between osteoporosis and alvolar ridge augmentation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endontology*. V104, no 6, p738.e1-738e12, 2007
- Faloni, APS; Cerri, PS. Mecanismos celulares e moleculares do estrogênio na reabsorção óssea. *Revista de Odontologia da UNESP*. V 36, n 2, p 181-188, 2007.
- Fedell Júnior, A; Phillipi, J; Girard, D; Brandi, R. Reparação Óssea após osteotomias. Avaliação de diferentes instrumentos rotatórios. *Revista RGO*. V 49, p223-229, 2001.
- Ferreira, C. L. Avaliação dos efeitos dos Fatores de crescimento TGF- β 1 e BMP-4, carregados por meio de lipossomas, no reparo ósseo de Alvéolos Dentários em Ratos. 2012. 90f. Dissertação (Doutorado) – Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.
- Fracon, RN., Teófilo, JM, Satin, RB, Lamano, T. Prostaglandins and bone: potential risks and benefits related to the use of non steroidal anti inflammatory drugs in clinical dentistry. *J Oral Science*. 90(3); 247-252, 2008.
- Fracon, RN. Avaliação Histométrica do reparo ósseo alveolar de ratos tratados com anti-inflamatórios não esteróides. 2009. 69f. Tese (Mestrado) –Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2009.
- Fries, S; Grosser, T. The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. *Hematology*. 445-450, 2005.
- Fu, JH; Bashutksi, JD; Al-Hezaimi, K; Wang, HL. Statins, Glucocorticoids, and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Their Influence on Implant Healing. *Implant Dentistry*. V 21, no.5, 2012, p 362-367.
- Fujimoto, T; Nimi, A; Sawai, T, Ueda, M. Effects of Steroid-Induced Osteoporosis on Osseointegration of Titanium Implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. V 13, p183-189, 1998.
- García-Martínez, O; Díaz-Rodríguez, L; Rodríguez-Pérez, L; Luna-Bertos, E; et al. Effect of acetaminophen, ipuprofen and methylprednisolone on diferente parameters of human osteoblast like cells. *Archives of Oral Biology*. V. 56, p 317-323, 2011.
- Gaston, MS; Simpson, AHRW. Inhibition of fracture Healing. *J Bone Joint Surg*. N 12, v 89. P 1553-1560
- Giannobile, WV; Rios; HF; Lang; NP. Bone as a Tissue. In: Lindhe, J; Lang; NP; Karring; T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5a. ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008, pag 86-98.
- Grangeiro, NMGC, Chaves, HV, Silva, AR et al. Enzimas Cicloxigenase 1 e 2: Inflamação e Gastro Cardio proteção. *Revista Eletrônica Pesquisa Médica*, v 2 n(3), 13-20, Jul-Set 2008.
- Gurgel, BCV; Ribeiro, FV; Nociti Júnior, FH; Sallum, AW; et al. Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects. *Braz Oral Res*. V 19, no 4, p 312-6, 2005.
- Hellstein, JW; Adler, RA; Edwards, B; Jacobsen, PL; et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis – Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA*, v 142, no 11, p 1243-1251, 2011.

- Henneicke, H; Gasparini, SJ; Brennan-Speranza; TC, et al. Glucocorticoids and bone: Local effects and systemic Implications. Trends in Endocrinology and Metabolism. V. 25, n 04, 2014
- HO, ML; Chang, JK; Chuang, LY et al. Effects os Non Steroidal Anti inflammatory Drugs and Prostaglandins on Osteoblastic Functions. Biochemical Pharmacology. V. 58 p 983-990, 1999
- Hohlweg- Majert, B; Schmelzeisen, R; Pfeiffer, BM; Schneider, E. Significance of osteoporosis in craniomaxillofacial surgery. A review of the literature. Osteoporosis Int. v 17, p 167-169, 2006
- Huo, MH; Troiano, NW et al. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, histologic, and hitomorphometric parameters in rats. J Bone Joint Surg Br. Jul; v 82, n 5, p 655-9, 2000.
- Hupp, J. Preoperative Health status evaluation. In: Hupp, JR; Ellis III, E; Tucker, MR. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. 6th edition. Sta Louis, Mirrouri: Elsevier Mosby, 2013. Cap 01 pg 2-18.
- Jacobsson SA; Djert, K; Ivarsson I; Wahlstrom, O. Effect of diclofenac on fixation of hydroxyapatite-coated implants. An experimental study. J Bone Joint Surg Br v(76), n 4, p831-3, 1994
- Javed, F; Almas; K. Osseointegration of Dental Implants in Patients Undergoing Bisphosphonate Treatment: A literature Review. J Periodontol. V. 81, n 4, p479,484, Abril, 2010.
- Jeffcoat MK, Reddy MS, Wang IC, Meuninghoff LA, et al.The effect of systemic flurbiprofen on bone supporting dental implants. J Am Dent Assoc. V 126, p,305-11, 1995.
- Johansson, B. Bone Grafts and Dental Implants in the Reconstruction of the Severely Atrophied, Edentulous Maxilla. 2001.57f. Tese (Doutorado) – Upsala University. Uspsala, 2001.
- Kalra, S; Jain, V. Dental Complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. V 3, pg 25-30, 2013
- Kalkwarf KL, Hinrichs JE, Shaw DH. Management of the dental patient receiving corticosteroid medications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. V 54, n 4, pg 396-400, 1982
- Kalyvas, DG; Tarenidou, M. Influence of non steroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration. Journal of Oral Science. V. 50 n 3 p 239-246, 2008.
- Keller JC; Stewart M; Roehm M,; Schneider GB. Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants. Int J Oral Maxillofac Implants. V 19, n 5, pg 687-94, 2004
- Kellinsalmi, M; Vihelmiina, P; Risteli, J et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 down-regulates osteoclast and osteoblast differentiation and favours adipocyte formation *in vitro*. European Journal of Pharmacology. V 572,, p 102-110, 2007.
- Koester, MC; Spindler, KP. Pharmacologic Agents in Fracture Healing. Clinics in Sports Medicine. V. 25 p 63-73, 2006
- Kobayashi, Y; Take, I; Yamashita, T; Mizoguchi, T; Nimomiya, T; Hattori, T; Kurihara, S; Ozawa, H; Udagawa, N; Takahashi, N. Prostaglandin E₂ receptors EP2 and EP4 are down regulated during differentiation of mouse osteoclasts from their precursors. J Biol Chem, 280(25), 24, 24035-042, 2005

- Kozai, Y; Kawamata, R; Sakurai, T; Kanno, M; Kashimia, I. Influence of prednisolone-induced osteoporosis on bone mass and bone quality of the mandible in rats. *Dentofacial Radiology*. V38, p 34-41, 2009.
- Lamano-Carvalho, TL. Efeito dos Anti-Inflamatórios não esteroidais convencionais e seletivos para COX-2 sobre o reparo ósseo. *Acta Ortop Bras*. V.15, n5 p-166-168, 2007
- Landim, KT ;Junqueira JC; da Rocha, RF. Influência da sinvastatina na reparação óssea de mandíbulas de ratas. *Brazilian Dental Science*. V5, n1, 2010.
- Leite, V. L. Estudo comparativo do efeito do ultra-som de 1MHZ com frequência de repetição de pulso de 100Hz no tratamento de fratura de fíbula de rato. 2005. 75f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo, 2005.
- Li, J; Wang, X; Zhou, C; Laikui, L et al. Perioperative glucocorticosteroid treatment delays early healing of a mandible wound by inhibiting osteogenic differentiation. *Injury Int J Care Injured*. V 43, p 1284-1289, 2012.
- Ma, B; Clarke, SA; Brooks, RA; Rushton, N.. The effect of simvastatin on bone formation and ceramic resorption in a peri-implant defect model. *Acta biomaterialia*. V4, n1, p 149-55, 2008
- Marco, F; Milena, F; Gianluca G; Vittoria, O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*. V 36, p 630-644, 2005.
- Marcondes ,MS; da Cunha Gomes, F; Anbinder ,AL.. Influência do tratamento com sinvastatina na periodontite induzida em ratos. *Rev. bras. Odontol*. v65, n 1, , pg 122-25, 2008.
- Mavrogenis, A. F; Dimitriou, R; Parvizi, J; Babis; G. C. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neural Interact*. 9(4), p61-71, 2009.
- Martin, DC; O’Ryan, FS, Indresano, AT; Bogadanos, P. et al, Characteristics of Implant Failures in Patients with a History of Oral Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, v 68, n3 pg 508-514, 2010
- Marx, RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. V 61, p 1115-117, 2003
- Marx, RE; Sawatari, Y; Fortin, M; Broumard, V. Bisphosphonates-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteoporosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention and Treatment. *J Oral Maxillofaci Surg*, v 63, p 1567-1575, 2005
- Marx, RE. Bone and Bone Graft Healing. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*. V19, p 455–466, 2007
- Marx, RE; Cillo JE Jr; Ulloa, JJ. Oral bisphosphonates induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. V 65, p 2397-2410, 2007.
- Maxy, RJ; Glassman, SD. The Effect of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Osteogenesis and Spinal Fusion. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. V. 26, n. 2, p 156-158. 2001.
- Mitra, R. Adverse Effects of Corticosteroids on Bone Metabolism: A Review. *PM&R*. V 03, n, 5, p 466-471, 2011.
- Miller, PD. Bisphosphonates: Pharmacology and Use in Treatment of Osteoporosis. IN: Marcus, R; Feldman,D; Nelson, DA; Rosen,CJ. *Osteoporosis* .Elsevier, p 1735-1742
- Moroni, A; Faldini, C; Hoang-Kim, A; Pegreff, F et al. Alendronate improves screw fixation in osteoporotic bone. *J Bone Joint Surg*. V 89, no 1, p 96-101, 2007

- More, RC; Kody, MH et al. The effects of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs in limb swelling, joint stiffness, and bone torsional strength following fracture in a rabbit model. *Clin Orthop. Out. n.* 247, p. 306-12, 1989
- Mundy, G; Garret, R, Harris, S, Chan, J, et al. Stimulation of Bone Formation in Vitro and Rodents by Statins. *Science.* V 286, p 1946-49, 1999.
- Nakamura, H. Morphology, Function and Differentiation of Bone Cells. *J Hard Tissue Biology.* V 16, n 15 p15-22, 2007.
- Oliveira, SR. Estudo da influência de corticóides no processo inicial de Osseointegração de implantes de titânio instalados em maxilas de ratos. 99f. Dissertação (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2008.
- Oliveira, L.S. Qualificação do Processo de Osteogênese em Implantes Dentários. 2010, 205f. Dissertação (Doutorado) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2010.
- Oliveira, MA. Análise Histológica e histomorfométrica da osseointegração de implantes de titânio inseridos na tibia de ratos Wisatar induzidos por ácido zoledrônico e dexametasona. (Tese. São Paulo. Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, 2013.
- Özeç, I. et al. Effect of local simvastatin application on mandibular defects. *Journal of Craniofacial Surgery,*v. 18, n. 3, p. 546-549, 2007.
- Pountos, I; Georgouli, T; Bird, H; Giannoudis, P. V. “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects,” *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research,* vol. 3, no. 1, pp. 19–27, 2011a
- Pountos, I; Georgouli, T; Calori, GM; Giannoudis, PV. Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Bone Healing? A Critical Analysis. *The Scientific World Journal,* Volume 2012, p 1-14, 2011b
- Pountos, I; Gerogouli, T; Blokhuis; TJ; Pape, HC; Giannodis, PV. Pharmacological agents and impairment of fracture healing: What is the evidence?. *Injury, Int J. Care Injured* v. 39, p 384-394, 2008.
- Radi; ZA. Bone- Tendon – Ligament System. In:_____. *Comparative Pathophysiology and Toxicology of Cyclooxygenases.* 5a Ed. Wiley, 2012. Pg 72-136.
- Rang; HP; Dale, MM; Ritter;JM; Moore, PK. A Hipófise e o Córtex da Supra Renal. In:_____. *Farmacologia.* 5a Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, p. 470-479.
- Raisz, LG; Lorenzo, JÁ. Prostaglandins and Proinflammatory Cytokines. In: Seibel, MJ; Robins, SP; Bilezikian; JP. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism, Second Edition: Principles and Clinical Applications.* 2a Ed. Burlington, MA: Academic Press; 2006. 115-124.
- Reddy, MS; Jeffcoat, MK; Richardson RC. Assessment of adjunctive flurbiprofen therapy in root-form implant healing with digital subtraction radiography. *J Oral Implantol.* n 16 v4, pg272-6, 1990.
- Ribeiro, FV. Efeito do Meloxicam sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio. 2007. 82 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, 2007
- Ribeiro, FV; Nociti Júnior, FH; Sallum, EA; Sallum, AW; Toledo, S; Casati, MZ. Papel dos AINES inibidores seletivos de COX-2 sobre o metabolismo e formação ósseos ao redor de implantes de titânio. Revisão de literatura. *Revista Periodontia,* V. 17, no 3, 2007.

- Ricciotti, E; FitzGerald, GA. Prostaglandins and Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 31, 986-1000, 2011
- Ruan, F; Zheng, Q; Wang, J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci Rep.* v 32, p 511-519, 2012.
- Ro, JE; Sudmann, E; Marton, PE. Effect of indomethacin on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand.* V 47, no 7, p 588-99, 1976
- Russel, GGR. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone.* V.49, 2011, p 2-19.
- Santos, PL; Caldeira, JE; Garcia Júnior, IR; Aranega, AM. Assistência cirúrgico-odontológica a pacientes imunodeprimidos por uso crônico de corticóides. *RFO, Passo Fundo*, v. 16, n 2, p 224-228, maio/agosto, 2011.
- Satin, RB; Teófilo, JM; Lamano-Carvalho;TL. Prostaglandinas e tecido ósseo: riscos e benefícios potenciais associados ao uso de antiinflamatórios não esteroidais na clínica odontológica. *Revista ABO Nacional.* V. 16, no3, 2008.
- Sato, D. et al. Local application of simvastatin torat lincisor socket: carrierdependent effect on bone augmentation. *Journal of Oral Tissue Engineering*,v. 2, p. 81-85, 2005.
- Sawatari, Y; Marx, RE. Bisphosphonates and Bisphosphonates Induced Osteonecrosis. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* V 19, p 487-498, 2007.
- Scully,C. *Medical Problems in Dentistry.* 6a ed. Elsevier, 2010.
- Seidenberg, AB; An, YA. Is there an inhibitory effect of COX-2 inhibitors on bone healing?. *Pharmacological research.* V50 n2, p 151-6, 2004.
- Silva, PCS. Efeito da dexametasona e do cetoprofeno na osteogênese e na resistência óssea. 2010. 58f. Tese (Mestrado) – Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS. Alfenas, 2010.
- Silverman, SL; Landesberg, R. Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Bisphosphonates A Critical Review. *The American Journal of Medicine.* Vol 122, no 2A, p S33-S45, Fev, 2009
- Souza, DN. Estudo do efeito local da sinvastatina na neoformação óssea de defeitos na calvária de ratos. 2013. 125f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília. Brasília, 2013.
- Stanbury, RM; Graham, EM. Systemic corticosteroid therapy — side effects and their management. *Br J Ophthalmol.* V 82, p 701-708, 1998.
- Stechow, DV; Fisch, S; Yahalom, D; Bab, I; Chorev, M; Müller, R; Alexander, JM. Does simvastatin stimulate bone formation in vivo? *BMC Musculoskeletal Disorders.* V4, n8, 2003.
- Sugiyama, M. et al. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,Japan, v. 271, n. 3, p. 688-692, 2000.
- Smith, WL; Murpy, RC. The eicosanoids: Cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase pathways. In: Vance, DE; Vance, JF. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and Membrans.* Chapter 13, 341-71, 4a ed., 2002.
- Szmukler-Moncler, S; Davarpanah, M; Bernard, J. P. et al. Resposta dos tecidos duros e moles ao implante. In: Martinez, H; Kebir, M; Davarpanah, Manual de Implantodontia Clínica - 2ª Ed.Artmed, 2013, Cap. 3, p 23-37.
- Tagil, M; W-Dahal, A; Harding, A, Little, D, Toksvig-Larsen, S. Enhanced pin fixation for un-coated standard pins by single bisphosphonate infusion in hemicallosis osteotomy. A double blinded placebo controlled randomized study. *Bone (Supp 1)* v 42, 2008, abstract 144.

- Teófilo, JM; Giovanini, GS; Fracon, RN; Lamano, T. Histometric Study of Alveolar Bone Healing in Rats Treated with Non Steroidal Anti Inflammatory Drug Nimesulide. *Implant Dentistry*. V. 20, n 2, p e7-e12, 2011
- Tengvall P, Skoglund B, Askendal A, Aspenberg P.. Surface immobilized bisphosphonate improves stainless-steel screw fixation in rats. *Biomaterials*. V 25, n 11, Pg 2133–2138, 2004.
- Thomas, MV; Puleo, DA. Infection, Inflammation, and Bone Regeneration: a Paradoxical Relationship. *J Dent Res* 90(9); 1052-1061, 2011
- Thylin, MR; McConnel, JC; Schmid, MJ; Reckling, RR et al. Effects of Simvastatin Gels on Murine Calvarian Bone. *J Periodontol*. V 73, p 1141-1148, 2002.
- Tian, X. Y; Zhang, Q; Zhao, R; Setterberg, RB; Zeng, QQ; et al. Continuous infusion of PGE₂ is catabolic with a negative bone balance on both cancellous and cortical bone in rats. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7(4):372-381
- Urdaneta, RA; Leary, J; Emanuel, K; Chung, SK. Factors Associated with crestal Bone Gain in Single Tooth Locking Taper Implants: The effects of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *The Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. V.26, n 5, 2011
- Utvag, SE; Fuskevåg, OL; Shegarfi, H; Reikeras, O. Short Term Treatment with COX-2 Inhibitors Does not Impair Fracture Healing. *Journal of Investigative Surgery*, 23, pg 257-61, 2010.
- Valkealahti, M. The Effects of Bisphosphonates and COX-2 Inhibitors on the Bone Remodeling Unit. 2008. Tese. 2008. 88p – Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Department of Surgery, Clinical Research Center, University of Oulu, Oulu, Finland, 2008.
- Van Esch, RW; Kook, MM; van As, S. NSAIDs can have adverse effects on bone healing. *Medical Hypotheses*, 81, 2013, p 343-346
- van Staa, TP. The Pathogenesis, Epidemiology and Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Calcified Tissue International*. V 79, p129-137, 2006.
- Vane, J; Botting, R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB J*. 1, 89-96, 1987
- Viscelli, BA. Estudo dos efeitos de um anti-inflamatório não esteroidal seletivo para COX-2 na osteogênese e na expressão das proteínas COX-2 e RUNX-2 durante o reparo ósseo alveolar em ratos. Bauru, 2012
- von Knoch, F; Jaquiere, C; Kowalsky, M; Schaeren, S, et al. Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials*. v 26, no 34, pg 6941-9, 2005
- Vuolteenaho, K; Moilanen, T; Moilanen, E. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Cyclooxygenase-2 and Bone Healing Process. *Basis & Clinical Pharmacology & Toxicology*. V.102, pg 10-14, 2007.
- Wang, HL; Waber, D; McCauley, LK. Effect of Long Term Oral Bisphosphonates on Implant Wound Healing: Literature Review and a Case Report. *J Periodontol*. V 78, n 3, p584-594, 2007.
- Waters, RV; Gamradt, SC; Asnis, P; et al. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *Acta Orthop Scand*. V 71, n 3, p 316-321, 2000.
- Winnet, BPLC. The role of NSAIDs in Impaired Bone Healing in Implant Prosthodontics. 2013. 65f. Tese (Mestrado) - Faculty of Dentistry , University of Toronto, 2013.

- Wu, Z; Liu, C, Zang, G. The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. V 37, p 170-176, 2008.
- Wong, R. W. K.; Rabie, A. B. M. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 41, n.4, p. 244-248, 2003.
- Wood, MR; Vermilyea, SG. A review of selected dental literature on evidence-based treatment planning of dental implants: Report of the Committee on Research of Fixed Prosthodontics of the Academy of Fixed Prosthodontics. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, v, 92, p447-92, 2004
- Yang, F; Zhao, SF; Zhang; F, He, FM ;Yang GL. Simvastatin-loaded porous implant surfaces stimulate preosteoblasts differentiation: an in vitro study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v 111, p 551-556, 2011.
- Yugoshi, LI; Sala; MA; Brentegani, LG; Lamano Carvalho, TL. Histometric Study of Socket Healing after Tooth Extraction in Rats Treated with Diclofenac. *Braz Dent J*. V. 13, n 2, p 92-96, 2002.
- Yoshinari, M; Oda Y; Inoue T; Matsuzaka K; Shimono M. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials*, no.23, v14: pg 2879-85, 2002.