



JUCIAURIA BARBOSA DE SOUSA PAULA

**INTERFERÊNCIA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NA
MANUTENÇÃO ÓSSEA EM IMPLANTODONTIA**

São Luís
2019

JUCIAURIA BARBOSA DE SOUSA PAULA

INTERFERÊNCIA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NA MANUTENÇÃO ÓSSEA EM IMPLANTODONTIA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Especialização de Implantodontia, do Instituto Pós Saúde, FACSETE, como requisito complementar para obtenção do título de Especialista em Implantodontia. Orientador: Prof. Dr. Diogo Souza Ferreira Rubim de Assis

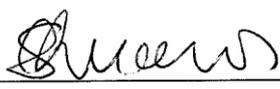
São Luís
2019

Monografia intitulada “Interferência dos Anti-inflamatórios na Manutenção Óssea em Implantodontia” de autoria do aluna Juciauria Barbosa de Sousa Paula.

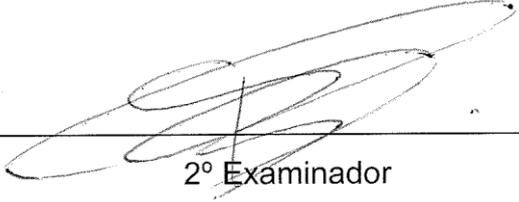
Aprovada em 14 / 08 / 2019 pela banca constituída dos seguintes professores:



Prof. Dr. Diogo Souza Ferreira Rubim de Assis
Orientador



1º Examinador



2º Examinador

São Luís, 14 de Agosto de 2019.

RESUMO

A reabilitação oral com implantes dentários é uma das modalidades de tratamento para a substituição de dentes perdidos que está sendo ao longo dos anos consolidado como um tratamento efetivo, seguro e previsível, por estimular o tecido ósseo adjacente a manter suas dimensões, para posteriormente suprir um elemento protético, sem a participação biomecânica dos tecidos moles orais.

Nesta revisão, foram selecionados 40 artigos de pesquisa, relato de caso, revisão de literatura, e trabalhos de conclusão de curso que relatassem a influência dos antiinflamatórios não esteroidais e esteroidais na osseointegração dos implantes. Os termos empregados para tal revisão foram: Implantes dentários e reparo ósseo, osseointegração, medicamentos e osseointegração, antiinflamatórios e osseointegração. Foram aceitos artigos que relatassem a relação entre antiinflamatórios e osseointegração, em humanos e animais, estudos in vivo e in vitro e excluídos os que envolvessem fármacos em indivíduos ou animais com doenças sistêmicas.

Como resultados, o uso crônico de inibidores seletivos de COX-2 (AINE's) pode interferir negativamente sobre o processo de reparo ósseo ao redor de implantes. Entretanto, estudos clínicos controlados longitudinais e randomizados em humanos são importantes para elucidar tais evidências. Sobre os corticóides, podem interferir no processo de reparação óssea uma vez que pode desencadear osteoporose quando usado de forma prolongada. Porém, é necessário mais estudos para elucidar tal afirmação pois existem estudos que também relatam sucesso de implantes dentários em pacientes nestas condições (osteoporose).

Palavras-chaves: implantes dentários, anti-inflamatórios, osseointegração

ABSTRACT

Oral rehabilitation with dental implants is one of the modalities of treatment for the replacement of lost teeth that is being over the years consolidated as an effective, safe and predictable treatment, by stimulating the adjacent bone tissue to maintain its Dimensions, to subsequently supply a prosthetic element, without the biomechanical involvement of the oral soft tissues.

In this review, we selected 40 research articles, case reports, literature review, and course completion papers that reported the influence of non-steroidal and steroidal anti-inflammatory drugs on implant osseointegration. The terms used for this review were: Dental implants and bone repair, osseointegration, medications and osseointegration, anti-inflammatories and osseointegration. Articles were accepted that reported the relationship between anti-inflammatories and osseointegration in humans and animals, in vivo and in vitro studies and excluded those involving drugs in individuals or animals with systemic diseases.

As results, the chronic use of selective COX-2 inhibitors (NSAIDS) may negatively interfere with the bone repair process around implants. However, longitudinal and randomized controlled clinical studies in humans are important to elucidate such evidence. On steroids, they may interfere in the bone repair process as it can trigger osteoporosis when used in a prolonged manner. However, further studies are needed to elucidate this assertion because there are studies that also report the success of dental implants in patients under these conditions (osteoporosis).

Key words: Dental implants, anti-inflammatory, osseointegration

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVO.....	8
2.1 GERAL.....	8
2.2 ESPECÍFICO.....	8
3. METODOLOGIA.....	9
4. REVISÃO DELITERATURA.....	10
4.1 O tecido ósseo e seu mecanismo.....	10
4.2 Fármacos x osseointegração de implantes dentários.....	11
4.2.1 AINE'S x osseointegração de implantes dentários.....	11
4.2.2 Antiinflamatórios esteroidais x osseointegração em implantes dentários.....	13
5. DISCUSSÃO.....	15
5.1. Anti-inflamatórios não esteroidais.....	15
5.2. Anti-inflamatórios esteroidais.....	17
6. CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

A reabilitação oral com implantes dentários é uma das modalidades de tratamento para a substituição de dentes perdidos que consiste em um dispositivo metálico inerte (Titânio) sendo ao longo dos anos consolidado como um tratamento efetivo, seguro e previsível, além de serem capazes de estimular o tecido ósseo adjacente a manter suas dimensões, para posterior carregamento protético, sem a participação biomecânica dos tecidos moles orais, promovendo maior conforto ao paciente. Os níveis de sucesso desse tratamento estão ligados a osseointegração do implante que ultrapassam 90% dos casos atuais. (Martins *et al* 2011; Medeiros *et al* 2017; Palma *et al*, 2017)

A osseointegração é definida como íntimo contato entre osso e implante sob carga funcional, sem interposição de qualquer outro tecido. Quando está prejudicada, o mecanismo de aposição óssea que normalmente leva a cicatrização de feridas, não ocorre e sim uma aposição de tecido fibroso entre a superfície do implante e osso. Isso pode levar à uma falha na osseointegração, o que resulta em mobilidade e perda do implante.

Primeiramente, a estabilidade do implante dentário é mecânica e posteriormente ocorre uma ligação precoce dos osteoblastos à superfície do implante. Fatores sistêmicos e locais podem interferir com estes eventos celulares. Além de amplo conhecimento na área, uma anamnese criteriosa do estado de saúde do paciente se faz essencialmente necessária, pois podem ser verificados alguns fatores de riscos gerais e específicos que podem influenciar no sucesso do tratamento com implantes dentários. (Medeiros *et al* 2017).

Alguns desses fatores são medicamentosos. Pacientes que fazem uso de determinados fármacos ou possuem alguma doença sistêmica, podem sofrer influência sobre o metabolismo ósseo que pode levar a complicações ou insucesso em implantes (consequentemente em enxertos ósseos), pois alguns

exercem influência sobre as células, proteínas e outras substâncias deste tecido, podendo ou não, prejudicar a instalação dos mesmos. Desta forma, este estudo tem por objetivo abordar, por meio de uma revisão de

literatura, medicamentos que podem interferir negativamente na osseointegração de Implantes dentários. (Martins *et al* 2011;Morato *et al*, 2015)

2 OBJETIVO:

2.1. Geral:

Avaliar a influência de medicamentos na osseointegração de implantes dentários através de uma revisão de literatura

2.2. Específicos:

Avaliar interferência de antiinflamatórios não esteroidais e esteroidais no reparo ósseo e na osseointegração de implantes dentários.

3 METODOLOGIA

Foram selecionados 50 artigos a partir de pesquisas em bases de dados como Bireme, Scielo, Pubmed, Medline, onde foi feito a busca por influência dos medicamentos no processo de osseointegração de implantes dentários, em idioma português, inglês e espanhol.

A partir da primeira seleção por busca em banco de dados, foram considerados 40 artigos destes pesquisados para esta revisão. Dentre estes estão artigos científicos de pesquisa, relato de caso, revisão de literatura, e trabalhos de conclusão de curso que relatassem a influência dos anti-inflamatórios não esteroidais e esteroidais na osseointegração implantes.

Os artigos foram selecionados por uma única pessoa e os termos empregados para tal revisão foram: Implantes dentários e reparo ósseo, osseointegração, medicamentos e osseointegração, antiinflamatórios e osseointegração. Nesta busca, a escolha pelos mesmos foram baseados em trabalhos de revisão, evidências, relatos de casos que discutissem a relação positiva ou negativa dos fármacos na osseointegração dos implantes de titânio de diversos tipos de implantes.

Os critérios para aceite foram artigos que relatassem a relação entre antiinflamatórios e osseointegração, em humanos e animais, estudos in vivo e in vitro. Foram excluídos artigos que envolvessem fármacos em indivíduos ou animais com doenças sistêmicas.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 O TECIDO ÓSSEO E SEU MECANISMO

O osso é um tecido conjuntivo especializado no qual as células ósseas encontram-se em uma matriz extracelular rica em colágeno, fosfato de cálcio e íons. (Silva, 2010).

As células ósseas são classificadas de acordo com suas funções: 1) Os osteoblastos: célula diferenciada e responsável pela produção da matriz óssea e calcificação da matriz; 2) Osteoclastos: células com função de reabsorção óssea; 3) Osteócitos: célula óssea madura que está englobada pela matriz; 4) Células mesenquimais indiferenciadas (Marx, 2007; Silva, 2010). 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)

O volume ósseo é determinado pelo mecanismo de duas células ósseas: osteoblastos e osteoclastos. Os osteoblastos além da produção de matriz, estão envolvidos na reabsorção óssea através da produção de RANKL e osteoprotegerina (OPG) para aumentar e diminuir, respectivamente, a reabsorção óssea (Mark, 2007; Valkealahti, 2008). Os osteoclastos são células com mecanismos fagocíticos similares aos macrófagos circulantes (Abtahi, 2013), onde secretam substâncias que atacam a matriz óssea mediante um estímulo, removendo-a e liberando cálcio, sendo responsável, junto aos osteoblastos, pelo processo de renovação óssea. (Leite, 2005).

A osteoprotegerina (OPG) produzida pelos osteoblastos, tem uma alta afinidade para o RANKL, impedindo ou bloqueando a ligação do RANKL ao seu receptor RANK, nos osteoclastos, regulando deste modo a osteoclastogênese e a reabsorção óssea. O eixo RANKL RANK/OPG é o principal regulador da diferenciação osteoclástica, sendo esse eixo afetado por muitos outros agentes. (Morato, 2015)

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.

4.2 FÁRMACOS X OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS

4.2.1 AINES X OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS

Os AINE´s, em geral, promovem seus efeitos terapêuticos por meio da inibição de das enzimas COX-1 e COX-2, com intensidade variada para ambas. A enzima COX-1, também chamada de constitutiva, tem por função controlar mecanismos fisiológicos no organismo, regulando a atividade celular e sendo encontrada na maior parte dos tecidos para promover a homeostasia. Por outro lado, a COX2, denominada induzida ou patológica, é sintetizada em resposta a uma variedade de estímulos pró-inflamatórios, quando sua quantidade é substancialmente aumentada.

Há estudos que utilizam de inibidores da COX-2 para esclarecer melhor os efeitos desta enzima nos diversos tecidos do organismo, incluindo o tecido ósseo, procurando avaliar os mecanismos de ação que envolvem a inibição da COX-2 por tais medicamentos.

As prostaglandinas (PGs), as quais podem, em determinadas circunstâncias, estimular a reabsorção óssea, são também responsáveis por mediar importantes eventos relacionados ao processo de formação e reparo ósseo. Os AINES, por inibirem a síntese de COX-1 e COX-2, reduzem a síntese de PGs provenientes da metabolização do ácido araquidônico. Em função do aumento da utilização de AINES com inibição seletiva para COX-2, estudos têm demonstrado que a enzima COX-2 exerce importante papel sobre o processo de reparo ósseo e mecanismos biológicos podem explicar esta associação. (Morato, 2015)

Há pouca informação na literatura com relação à influência dos AINES sobre o processo de reparo ósseo ao redor de implantes dentais. As 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 ;Boursinos, et al, 2009; Satin, 2008; Fracon et al, 2008).

Existem trabalhos que apoiam a preocupação de que o uso concomitante de AINEs pode clinicamente inibir o metabolismo ósseo normal. Segundo 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 instalação do implante e os demais não receberam esta medicação. Concluiu que o efeito inibitório dos anti-inflamatórios não foi neutralizado pela cobertura de hidroxiapatita presentes nos implantes.

Ribeiro (2007), avaliou a influência do meloxicam, um AINE 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*) onde foi feita a instalação bicortical de implantes de 4mm de comprimento e 2,2 mm de diâmetro em suas tibias. Os animais foram aleatoriamente incluídos nos grupos: Controle, os quais receberam 1 ml/kg de solução fisiológica de cloreto de sódio, e Teste, os quais receberam 3 mg/kg de meloxicam, ambos administrados via subcutânea, diariamente, durante 60 dias. Os animais foram sacrificados após 60 dias da cirurgia e secções não descalcificadas foram obtidas para avaliação histométrica. Concluiu, por análise estatística, que a administração de 3mg/kg/dia de meloxicam influenciou negativamente o reparo ósseo, tanto no osso cortical quanto no medular ao redor de implantes inseridos em tibia de ratos.

De acordo com Chiakazu et al, (2007), demonstraram os efeitos da COX-2 na resposta óssea após instalação de implantes em fêmur de ratos. Utilizaram ratos nativos e nocout 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.

4.2.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIS E OSSEOINTEGRAÇÃO EM IMPLANTES DENTÁRIOS

Os anti-inflamatórios esteroidais são produzidos em quantidades fisiológicas no organismo sob a forma de hidrocortisona estando ligados ao metabolismo de carboidratos e de proteínas e tem efeitos profundos regulatórios nas funções imunes e circulatórias (Rang et al, 2004). São necessários para o organismo, dentre outras coisas, para dar uma resposta aos estímulos estressantes (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 destes fármacos, de modo prolongado, 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. Qualquer dose de corticoide administrada por um período menor de três semanas não leva a supressão do eixo Hipotálamo Pituitário Adrenal.(Scully, 2010)

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

De acordo com 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. 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. Concluiu-se que os animais do grupo tratado tiveram menor formação óssea e redução do tecido ósseo neoformado na interface osso implante.

Li et al (2012) avaliaram o tempo de uso de corticoides sobre o osso. Empregou 50 ratos adultos. Nestes fizeram uma cavidade de 1x3 mm na borda inferior da mandíbula. Dividiu-se 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, 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 reabsorvestes bem como uma análise estatística. Foi notado que a administração por curto prazo de dexametasona prejudicou o processo de cicatrização inicial da mandíbula.

5 DISCUSSÃO

5.1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIS

Existem muitas evidências conflitantes a respeito do efeito dos anti inflamatórios no reparo ósseo. Algumas pesquisas demonstram em animais que o uso de anti inflamatórios tem efeitos benéficos sobre a cicatrização tecidual e outros que demonstram o contrário. Tais 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)

Estudos como de Ribeiro et al. (2006) e Chiakazu et al. (2007), demonstraram o papel essencial da enzima COX-2 na osteogênese e na 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.

Pode-se sugerir, que em casos de pacientes que utilizam drogas inibidoras de COX-2 diariamente, por longos períodos, deve-se ter cautela no momento da escolha do tratamento protético reabilitador, sendo que alternativas convencionais, diferentes de próteses implanto-suportadas, devem ser cuidadosamente consideradas. No entanto, há necessidade de avaliação sobre o motivo do uso dessas drogas previamente à colocação de implantes. Em geral, o recomendado clinicamente é que os AINES inibidores seletivos de COX-2 sejam utilizados por períodos curtos de administração para o tratamento de dores e inflamações agudas pós-operatória.

Gurgel et al. (2005) verificaram que o uso do meloxicam, inibidor seletivo para COX-2, também interferiu negativamente sobre o processo de reparo ósseo, em defeitos confeccionados em calvárias de ratos, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre os animais que receberam a droga por 15 ou 45 dias.

Dessa forma, este estudo vai de acordo com os estudos de Ribeiro et al. (2006), uma vez que em seu estudo o uso de meloxicam influenciou negativamente o reparo ósseo de implantes em tibias de ratos. Considerando essas observações, é necessário ainda investigar se o uso de AINES seletivos para COX-2 por períodos médio-curtos de tempo, e não cronicamente, também causariam efeitos prejudiciais sobre a formação óssea ao redor de implantes, já que os primeiros dias de reparo parecem ser os mais importantes para adequada atividade osteogênica.

Por outro lado, alguns autores afirmam que os anti-inflamatórios não esteroidais 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)

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. Onde, estudos in vivo relatam que existem diferenças farmacocinéticas entre as espécies. As doses de medicação utilizadas são as mesmas correspondentes às doses recomendadas para humanos, não levando em consideração meia vida. Conseqüentemente os efeitos destas medicações podem ser subestimado.

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 ainda que existem muitas questões a serem elucidadas. Estudos em humanos prospectivos para confirmar os achados em animais devem ser feitos. Há uma necessidade de maiores investigações e que estes medicamentos devem ser evitados nos casos em que a osteogênese e cicatrização óssea é essencial.

Uma vez que há evidências de que o uso crônico de inibidores seletivos de COX-2 interfere negativamente sobre o processo de reparo ósseo ao redor de implantes (RIBEIRO et al., 2006), seria interessante que fosse investigado se um implante com superfície tratada melhoraria o prognóstico. Adicionalmente, considerando-se que o uso de AINES seletivos para COX-2 interfere negativamente na formação óssea, há ainda necessidade da realização de estudos a fim de que seja investigado se um tempo maior de reparo antes da colocação de carga sobre os implantes poderia reduzir o efeito negativo desses medicamentos sobre o processo de reparo ósseo, no caso de pacientes que utilizam tais medicamentos por longos períodos.

Deste modo, mais estudos são necessários para investigar a verdadeira relevância clínica da utilização crônica de AINES inibidores seletivos para COX-2 sobre o processo de formação óssea ao redor de implantes. Estudos clínicos controlados longitudinais e randomizados em humanos são também necessários para que seja determinado se o uso em longo prazo de inibidores seletivos de COX-2 pode, de fato, representar um prejuízo para pacientes candidatos à reabilitação com implantes dentais.

5.2 ANTI – INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIS

Ainda há poucos estudos relatando o efeito dos Antiinflamatórios Esteroidais na osseointegração com implantes dentários. Apesar de haver vários trabalhos relatando a interferência dessa droga no reparo osseo, não podem ser aplicados aos ossos da face uma vez que estes diferem significativamente dos ossos longos devido desenvolvimento embrionário diferentes e isso influencia o processo de regeneração do osso adulto.

De acordo com estudos de Rang et al. (2004); Boursinos et al. (2009); Abtahi, (2013), os corticoides fisiologicamente têm efeitos fortes sobre o tecido ósseo. Quando administrados a longo prazo fazem justamente o contrário do que em doses fisiológicas: atrasam o reparo ósseo pela diminuição da síntese de matriz óssea e da atividade osteoblástica e induzem também sua apoptose, promovem a diferenciação das células do estroma da medula óssea em células adiposas, 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, além de estimular a função dos osteoclastos.

Dessa forma, a ação contínua dos corticosteróides sobre o tecido osseo pode levar a uma condição similar à de osteoporose. A osteoporose induzida por corticosteróides possui como característica principal a redução da massa óssea, ocasionado pela diminuição da formação de osso e aumento de sua reabsorção, redução das espessuras dos corticais e trabéculas ósseas medulares. Para Carvas (2007), que estudou implantes de titânios em tíbias de coelhos tratados com corticóides (1,05mg/kg/semana), observaram a redução do potencial de cicatrização óssea após fraturas e perda de massa óssea após 8 semanas de administração da dose. Além deste, Keller et al.(2004), também avaliou tais efeitos no mesmo animal, porém com doses mais elevadas (7,5mg/kg/dia).

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).

Pode-se presumir, por estes estudos, que a osseointegração dos implantes de titânio são afetados pela exposição aos corticosteróides. Tal presunção não pode ser considerada como verdade absoluta, uma vez que há estudos que relatam sucesso na osseointegração de implantes de titânios de tecido ósseo em condições de osteoporose. Segundo Fujimoto et al.(1998), tal condição pode acontecer devido as condições diferentes entre os ossos da maxila e mandíbula das demais regiões do esqueleto.

Zarb e Schmidt (1994) e Starck e Epiker (1995), concordam no que diz respeito que a osteoporose pode influenciar o decréscimo da massa óssea sistêmica sobre processo de osseointegração de implantes dentários e que não contra-indica tal tratamento pois a osteoporose não influencia na cicatrização dos implantes inseridos em maxilas e mandíbulas.

Indo contrário aos estudos acima, Wood & Vermilyea (2004) não encontraram efeito deletério sobre a gengiva e os tecidos periodontais subjacentes ao dente, mesmo com o uso a longo prazo de corticosteroides. Os efeitos sobre os tecidos peri-implantares não foi documentado. Relatam em seu estudo 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.

Tal estudo pode ter ido contra aos demais por está limitado aos tecidos periodontais, sem avaliação aos implantes dentários onde estes não possui tal tecido periodontal. Logo, tal consideração pode ter sido feita de modo equivocado, uma vez que relatou a condição da doença tratada pelo corticoide mais importante a ser avaliada do que o uso prolongado deste.

6 CONCLUSÃO

De acordo com esta revisão de literatura pode-se concluir que:

1. Há evidências de que o uso crônico de inibidores seletivos de COX-2 interfere negativamente sobre o processo de reparo ósseo ao redor de implantes. Estudos clínicos controlados longitudinais e randomizados em humanos são necessários para elucidar tais evidências.
2. Os corticóides podem interferir no processo de reparação óssea uma vez que pode desencadear osteoporose quando usado de forma prolongada. Entretanto, faz-se necessário estudos para elucidar tal afirmação uma vez que há estudos também que relatam sucesso de implantes dentários em pacientes com condições de osteoporose.

REFERÊNCIAS

1. Abtahi, J. **Bisphosphonates and implants in the jaw bone**. 2013, 142f. Dissertação (Doutorado) – Departamento de Medicina Clínica e Experimental – Universidade de Linköping, Linköping, 2013
2. Block Sm, Achong Mr. **Osseointegration**. In: Miloro M, Ghali Ge, Larsen Ep, Waite PD, editors. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, 2nd ed. London: BC Decker; (2004) P 189–203.
3. Boursinos, L.A, Karachalios, T; Poultsides, 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
4. Carvas, JSB; **Efeito do metotrexato, do corticosteróide e do ácido zoledrônico na osseointegração de implantes de titânio em um modelo de tibias de coelhos**. São Paulo, 2007. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
5. Chiakazu, D; Tomizuka, T; Ogasawara, H; Saijo, T; et al. **Ciclooxigenase-2 activity is essencial for te osseointegration of dental implants**. Int J Oral Maxillofac. Surg. V36, p 441-446, 2007
6. 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
7. Fracon, R.N., 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
8. 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.
9. 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.

10. Guo S, Dipietro La. **Factors Affecting Wound Healing**. J Dent Res. J Oral Maxillofac Surg. (2010) May; 63(5):579-85
11. 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
12. 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
13. Jacobsson, S.A; 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
14. Kalkwarf, K.L.; Hinrichs, J.E.; Shaw, D.H. **Management of the dental patient receiving corticosteroid medications**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. V 54, n 4, pg 396400, 1982.
15. Kalyvas, D.G; Tarenidou, M. **Influence Of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs On Osseointegration**. Journal Of Oral Science. V. 50 N 3 P 239-246, 2008.
16. Keller J.C; 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
17. Koichiro, I; Masaaki, G. D.; Akira, M; Junichiro, T.; Takeshi, K., **Multicenter Experience With Maxillary Pros- Theses Supported By Branemark Implants: A Clinical Report**. Int J Oral Maxillofacial Implants. (1998) 13:531–538
18. Kourtis, Sg; Sotiriadou, S; Voliotis, S; Challas, A. **Private Practice Results Of Dental Implants. Part I: Survival And Evaluation Of Risk Factors Part II: Surgical And Prosthetic Complications**. Implant Dent. (2004) Dec, 13(4):373-85.
19. 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.

20. Leles, C.R.; Leles, J.L.; Martins, R.R, Mendonça, E.F. **Implant-supported obturator overdenture for extensive maxillary resection patient: a clinical report.** J Prosthodont. 2010 Apr;19(3):240-4
21. 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
22. Martins,V.; Bonilha,T.; Falcón-Antenucci,R.M.; Verri, A.C.G.; Verri,F. R. **Osseointegração: análise de fatores clínicos de sucesso e insucesso.**Revista Odontológica De Araçatuba, V.32, N.1, P. 26-31, Janeiro/Junho, 2011
23. Marx, R.E. **Bone and Bone Graft Healing.** Oral Maxillofacial Surg Clin N Am. V19, p 455–466, 2007.
24. 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.
25. Medeiros,F.L.A. De **Osseointegração De Implantes Dentários Em Pacientes Diabéticos Uma Revisão Integrativa Da Literatura Científica.** Trabalho De Conclusão De Curso – Universidade Federal Do Rio Grande Do Norte. Centro De Ciências Da Saúde, Natal, 2017
26. Morato, L.C. **Medicamentos que influenciam na osseointegração: uma revisão a respeito de anti-inflamatórios, bisfosfonatos e estatinas.** Trabalho de Conclusão de Curso - Faculdade de Odontologia, UFMG – Univ. Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2015.
27. Oliveira, S.R. **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.
28. Palma,L.F; Ambrozio,T.B.; Smeke,L.; Sato,N.M; Yugoshi,L.I.; Kfourri F.A. **Antibióticos Sistêmicos Diminuem A Falha De Implantes Dentais? Uma Revisão Da Literatura.**Revista Odontológica de Araçatuba, v.38, n.2, p. 36-40, Maio/Agosto, 2017.
29. 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.

30. Rang; H.P; Dale, M.M; Ritter;J.M; Moore, P.K. **A Hipófise e o Córtex da Supra Renal**. Farmacologia. 5a Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, p. 470479.
31. Ribeiro, F.V. **Efeito do Meloxicam sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio**. 2007. 82 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas,2007
32. Satin, R.B; Teófilo, J.M; Lamano-Carvalho,T.L. **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
33. Scully,C. **Medical Problems in Dentistry**. 6a ed. Elsevier, 2010
34. Silva, P.C.S. **Efeito da dexametasona e do cetoprofeno na osteogênese e na resistência óssea**. 2010. 58f. Tese (Mestrado) – Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS. Alfenas, 2010
35. Utvag, SE; Fuskevag, 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.
36. 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 Resarch Center, University of Oulu, Oulu, Finland, 2008.
37. Van S. D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen M. **The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage**. Clin Oral Implants Res.(2002) 13: 617–622.
38. Vuolteenabo, K; Moilanem, T; Moilanen, E. **Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Cyclooxygenase-2 and Bone Healing Process**. Basis & Clinical Pharmacology & Toxicology. V.102, pg 10-14, 2007.
39. 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.
40. Zarb, GA; Schmitt, A. **Osseointegration for elderly patients: the Totonto study**. J Prosthet Dent 1994; 72: 559-68.