

Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico

Luis Fernando Cordeiro Braga

**LDL colesterol como fator de risco e o uso das estatinas na
implantodontia: revisão de literatura**

CURITIBA
2014

Luis Fernando Cordeiro Braga

LDL colesterol como fator de risco e o uso das estatinas na implantodontia:
revisão de literatura

Monografia apresentada ao
Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico
como parte dos requisitos para obtenção do título
de Especialização em Implantodontia.

Orientador: Prof. Yuri Uhlendorf

CURITIBA
2014

Luis Fernando Cordeiro Braga

LDL colesterol como fator de risco e o uso das estatinas na implantodontia:
revisão de literatura.

Presidente as banca (Orientador): Prof. Yuri Uhlendorf

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Décio Canestraro

Prof. Dr. Leandro Eduardo Klüppel

Aprovada em: 31/07/2014

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família, Denise e Lara. Meu porto seguro, meu propósito de crescer.

Também aos meus pais, Trajano e Therezinha, que me educaram, me amaram e me orientaram para ser o que sou hoje.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela saúde e inspiração que me proporciona quando realizo minha arte.

Agradeço à minha família, Denise e Lara pela paciência e dedicação. Aos meus pais, Trajano e Therezinha que sempre estiveram ao meu lado nos maiores desafios da minha vida.

Agradeço aos meus pacientes, por confiarem a sua saúde aos meus cuidados e por me incentivarem a sempre buscar o melhor.

Agradeço a todos os professores que nos acompanharam na busca sem fim do conhecimento, em especial a Dra. Rogéria Acedo Vieira, a qual demonstra a cada dia ser um exemplo de mestre guiando seus alunos ao caminho do sucesso.

Agradeço ao Dr. Yuri Uhlendorf e sua esposa, pela confiança em minha capacidade e pelo incentivo e apoio na realização deste trabalho.

Agradeço a todos os funcionários da ILAPEO que proporcionam conforto e tranquilidade para que possamos desenvolver nossos estudos.

E por último, e não menos importante agradeço aos meus colegas de turma que se tornaram amigos, pelo companheirismo e parceria que fizeram destes últimos dois anos, uma experiência inexplicável de como as coisas boas da vida não acontecem ao acaso. Ao Dr. Eduardo Cestari e Dra. Melissa Leal, que ao meu lado mostraram-se fundamentais para a formação de uma equipe de sucesso.

Sumário

Lista

Resumo

1.	Introdução	9
2.	Revisão de Literatura	11
3.	Proposição	22
4.	Artigo Científico	23
5.	Referências.....	38
6.	Anexo	41

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

LDL – Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baixa Densidade)

LDLox – Low Density Lipoprotein oxidized (Lipoproteína de Baixa Densidade oxidada)

HDL – High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidade)

Resumo

A prevalência de altos níveis de LDL colesterol na corrente sanguínea, aumentam as chances de doenças cardíacas como a aterosclerose, e juntamente a osteoporose, doença responsável pelo desequilíbrio do metabolismo ósseo. Estudos comprovam que existe uma forte ligação entre o LDL colesterol e o metabolismo ósseo, comprometendo assim o sucesso do procedimento cirúrgico. As estatinas (HMG-CoA redutase), são medicamentos utilizados há muitos anos para o controle dos níveis séricos do LDL, ou mau colesterol na corrente sanguínea. Atualmente o uso dessas medicações é pesquisado para uso em aplicação tópica para ganho de osso em volume e para incrementar a osseointegração na superfície dos implantes de titânio. Essa revisão tem o propósito de mostrar a importância de se avaliar previamente às cirurgias de implantes dentários e enxertos ósseos, os níveis de LDL e HDL na corrente sanguínea além de mostrar como as estatinas tem papel promissor no futuro da implantodontia, como estimulador da expressão de BMP-2 quando em aplicação tópica diretamente sobre o osso e em superfícies de implantes de titânio.

Palavras-chave: Lipoproteína LDL; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Colesterol; Osseointegração.

Abstract

The prevalence of high levels of LDL cholesterol in the blood stream is associated with a greater risk for cardiovascular diseases, particularly atherosclerosis and osteoporosis - the disease responsible for the disequilibrium of bone metabolism. Previous studies have shown that a strong relationship exists between LDL cholesterol and bone metabolism. Therefore, LDL cholesterol levels may compromise the success rates of surgical procedures, including bone augmentation and implants placement. Statins (HMG-CoA reductase) are a class of drugs used to lower LDL cholesterol levels in serum, or HDL in the blood stream, and have recently been investigated for their ability of promoting bone augmentation and osteointegration in titanium implants upon topical application. This literature review seeks to demonstrate the relevance of evaluating LDL and HDL cholesterol levels prior to surgical procedures for bone augmentation and/or implant surgery. Furthermore, this review seeks to show that statins may have promising future applications in implant dentistry as promoters of BMP-2 expression upon topical application directly onto bone or titanium surfaces.

Key Words: Lipoproteins, LDL; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Cholesterol; Osteointegration.

1. Introdução

Atualmente limitamos como principal fator de risco prévio a cirurgias de enxertos ósseos e instalação de implantes osseointegráveis o diabetes. Choukroun et al. (2013), sugere a inclusão da investigação dos níveis de colesterol e vitamina D, os quais são completamente negligenciados nos dias de hoje na rotina odontológica. Estes fatores são amplamente investigados pela medicina como um potencial risco à remodelação óssea nos processos de enxertos ósseos e osseointegração.

As cirurgias reconstrutivas ou enxertos tem como objetivo final tratar de um defeito por meio da formação de um novo osso que seja capaz de receber implantes e dar longevidade ao conceito de osseointegração (MAZZONETTO et al., 2009). Misch (2000), alertou que “os clínicos devem então apreciar o papel metabólico principal do tecido ósseo e que os déficits estruturais complexos que comprometem a cicatrização e a resistência desfavorável devem ser metabolicamente relacionados”.

O tecido ósseo é um tecido vivo que é remodelado constantemente. Essa remodelação se inicia pela ação dos osteoclastos, que quebram o tecido ósseo, seguido pela formação de um novo tecido pelas células osteoblásticas. Este processo depende de vários fatores orgânicos em cascata e da influência de substâncias que podem alterar para maior ou menor resultado dessa remodelação (BRODEUR et al., 2008).

Atualmente, muitos estudos relatam a influência do colesterol, principalmente do LDL, das estatinas, que são os medicamentos que tratam das discrepâncias de seus níveis e da vitamina D no metabolismo ósseo, no processo de remodelação óssea e na relação com a osteoporose. Também é correlacionado fortemente à doença cardíaca obstrutiva, como a aterosclerose, e à osteoporose (BRODEUR et al., 2008; GRAHAM et al., 2010; HAMEL et al., 2008; LUEGMAYR et al., 2004; PELTON et al., 2012; PIRIH et al., 2012; TINTUT, DEMMER, 2014).

As lipoproteínas são formadas por um conjunto de triglicerídeos e colesterol cobertos por proteínas específicas que são liberados na corrente sanguínea pelo fígado, e tem a função principal de gerar energia para as células, carrear vitaminas, auxiliar na formação de membranas celulares, síntetização de vitamina D na pele e desenvolver hormônios. O colesterol pode ser dividido em dois grupos: o LDL, ou mau colesterol, tem a função de levar o colesterol e substâncias nele contidos por todo corpo e o HDL, ou bom colesterol, que tem a função de remover o excesso de LDL colesterol das paredes das artérias (AMERICAN HEARTH ASSOCIATION, 2012).

Assim, os lipídeos desempenham um importante papel no metabolismo esquelético e na saúde óssea. Eles restringem a permeabilidade radial do osso cortical, como também afetam a função metabólica das células ósseas. Além disso, as lipoproteínas são veículos que transportam soluções de vitaminas D e K, os quais tem ação no metabolismo ósseo. A vitamina D regula a concentração de cálcio e fósforo. Esses conhecidos reguladores de maturação mineral são conhecidos por delimitar ou retardar o processo de maturação mineral na fase terminal de formação óssea (YANG et al., 2011).

As estatinas (HMG-CoA redutase), são medicamentos responsáveis pelo equilíbrio da concentração de LDL na corrente sanguínea, funcionam como auxiliares do HDL, e confirmando esta correlação, muitos estudos apontam estes medicamentos como possíveis indutores de formação óssea, mesmo na sua atuação isolada quanto medicamento (MAJIMA et al., 2007; ALAM et al., 2009).

2. Revisão de Literatura

2.1 LDL colesterol e metabolismo ósseo

Khadivi, Anderson e Zarb (1999) realizou uma pesquisa em pacientes portadores de doenças cardio vasculares (DCV), dentre elas a aterosclerose, para avaliar tal condição como contra indicação para a realização de implantes dentários e osseointegração. Foi feita uma análise retrospectiva de 246 pacientes os quais 59 reportaram DCV. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo I, 39 pacientes com DCV de interesse; grupo II com controle, com 207 pacientes divididos em 2 subgrupos (IIa 98 pacientes saudáveis e IIb 109 pacientes com doenças sistêmicas e outros tipos de DCV). O intervalo de reabertura dos implantes foi de 3 a 7 meses. O autor teve como resultado uma taxa de perda de implantes de 12,82% em pacientes com DCV (grupo I) e 13,04% no grupo I controle. A conclusão foi de que não houve diferença entre as perdas de ambos os grupos, porém outros estudos deverão ser realizados para aumentar o universo de participantes da pesquisa, já que 246 pacientes eram de uma única instituição, trata-se de uma amostra restrita.

Brodeur et al. (2008) estudaram a influência do LDL oxidado (LDLox) na viabilidade das células osteoblásticas, já correlacionando a doença cardíaca ao risco de osteoporose. O estudo consistia na análise do metabolismo das moléculas LDLox pelos osteoblastos e concluiu que o LDL é internalizado mas não degradado pelos osteoblastos. Também demonstrou que, em pequenas concentrações é capaz de induzir sua proliferação e a morte celular em altas concentrações. A apoptose ocorre pela lesão da membrana lisossomal da célula osteoblástica, confirmando o papel da influência do LDLox no desenvolvimento da osteoporose, dado a influência sobre a viabilidade osteoblástica.

Outro estudo de Brodeur et al. (2008) veio complementar seu primeiro estudo sobre LDL oxidado, apresentando o HDL como modulador do metabolismo do LDLox e

como protetor dos osteoblastos. Células foram expostas ao HDL e ao LDLox e sua viabilidade e indução a apoptose foram mensuradas e se demonstrou a capacidade do HDL em prevenir a apoptose do osteoblasto pelo LDLox. A proteção do HDL está relacionada à sua capacidade de remover o LDLox que está fixado na parede celular, pois, para ter seu efeito tóxico nas células, a molécula LDLox deve ser internalizada pelas membranas celulares e ser metabolizada. Também foi demonstrado que a exposição das células osteoblásticas ao HDL, previamente à incubação com o LDLox, reduziu a morte celular e preservou a integridade lisossomal. O estudo sugere fortemente que além dos benefícios na aterosclerose, o HDL pode ter um papel relevante no metabolismo ósseo.

Hamel et al. (2008) desenvolveu um estudo sobre a ação das lipoproteínas de baixa densidade oxidadas nos osteoblastos. Utilizando a ação *hormesis*, (que significa a relação da dose resposta em que a resposta estimulatória ocorre em baixas doses e a resposta inibitória toma seu lugar em altas doses) o autor buscou caracterizar a reação dos osteoblastos frente a diferentes níveis de LDLox. Obteve como resultado que a resposta similar-hormesis pela LDLox nas células osteoblásticas em associação ao estímulo de proliferação celular, é promovida por baixas concentrações de LDLox. É geralmente aceito que o estímulo da proliferação osteoblástica pode comprometer a sua diferenciação em células de formação óssea competente. Foi também comprovado que LDLox compromete a migração de células osteoblásticas e reduz a atividade da fosfatase alcalina, um marcador de maturidade osteoblástica. O estudo ainda comprova que baixas concentrações de LDLox podem alterar o metabolismo ósseo pela redução da diferenciação osteoblástica em favor da proliferação celular incontrolada e afetando a migração celular, e altas concentrações de LDLox, causa morte na célula osteoblástica que resultará na redução da formação óssea.

Graham et al. (2010) correlacionou a densidade óssea e a hiperlipidemia através de uma conexão com os linfócitos T. Achados anteriores dos próprios autores reportaram que a exposição de linfócitos T humanos em lipídeos oxidados induziu uma expressão

osteoclastogênica. Em seu estudo atual, ratos foram alimentados com ração e com uma dieta altamente gordurosa. Os parâmetros ósseos e ativação dos linfócitos T foram acessados em 6 e 11 meses. Consistente com seus achados prévios, foi constatado através de análise tomográfica que os ratos do grupo alimentado pela dieta gordurosa possuía um menor conteúdo mineral ósseo que os ratos alimentados pela ração. Em uma análise histomorfométrica mostrou uma diminuição dos parâmetros estruturais no grupo da alimentação gordurosa. O estudo sugere que os linfócitos T desenvolvem um importante papel na osteoclastogênese induzida por uma alimentação altamente gordurosa e podem contribuir para uma perda óssea associada à dieta.

Cao (2011) realizou uma revisão sobre os efeitos da obesidade no metabolismo ósseo. Durante a revisão foi constatado que a obesidade afeta o metabolismo ósseo por vários mecanismos e que as células adiposas e osteoblásticas são derivadas de uma célula tronco mesenquimal multipotencial comum. A obesidade pode aumentar a diferenciação dos adipócitos e o acúmulo de gordura, assim como diminuir a diferenciação osteoblástica e formação óssea. Várias linhas de pesquisa afirmam uma relação inversamente proporcional entre osteoblastos e adipócitos, onde um é estimulado o outro é afetado e vice-versa.

Pelton et al. (2012) testou o efeito da hipercolesterolemia na integridade óssea utilizando um esquema de dieta isocalórica, porém com diferenças nos níveis de gordura. Foram utilizados ratos de 5 semanas de idade, que foram alimentados durante 4 meses com diferentes dietas: uma rica em triglicerídeos (HNFC) e uma com baixo teor de triglicerídeos (LNFC). Foram analisados em mensurações ósseas e exames de sangue. A conclusão foi de que existe sim uma influência direta da hipercolesterolemia na saúde óssea, devido aos seguintes fatos: 1) Os ratos foram alimentados por uma dieta isocalórica, e assim, não há efeito de calorias adicionais; 2) Os ratos não ganharam peso em nenhum dos grupos; 3) Múltiplos parâmetros de mensuração de qualidade óssea foram utilizados; 4) Fêmur, calvária e vértebras foram afetadas, indicando que as

alterações ósseas são sistêmicas. O autor sugere que há fatores ambientais e genéticos envolvidos, podendo a alta concentração sérica do colesterol responder de formas diferentes dependendo da densidade óssea nativa (antes da manipulação com colesterol). O autor indica que a hipercolesterolemia aumenta o número e atividade dos osteoclastos dentro do osso.

Pirih et al. (2012) desenvolveu um estudo para demonstrar os efeitos adversos da hiperlipidemia na regeneração e força óssea. Foram utilizados dois grupos de ratos, selvagens (WT) e hiperlipidêmicos (Ldlr^{-/-}). Ambos foram alimentados com dieta gordurosa por 13 semanas. Dois defeitos de 3 mm foram criados em cada lado da sutura sagital craniana. Todos receberam a devida dieta e após 5 semanas, seu sangue e tecidos foram analisados. Os resultados obtidos foram: 1) Os níveis séricos de colesterol foram 8 vezes maiores nos Ldlr^{-/-} e duas vezes nos WT; 2) O HDL foi reduzido em 94% nos Ldlr^{-/-} e 20% nos WT; 3) Os níveis séricos de glicose aumentaram 1,7 vezes nos Ldlr^{-/-} e se mantiveram estáveis nos WT e 4. Em ambos os grupos os níveis de triglicerídeos foram diminuídos. Após o período de 5 semanas após a realização dos defeitos, se detectou que a cicatrização óssea foi muito prejudicada pelos ratos alimentados pela dieta rica em gordura, tanto na superfície óssea como no volume ósseo. No grupo alimentado com ração os defeitos foram cobertos com tecido fibroso espesso e com a formação de osso lamelar na periferia do defeito, nos grupos com dieta rica em gordura, os defeitos foram cobertos com um tecido fino, fibroso e com pouco ou nenhum tecido lamelar. O autor confirmou que houveram mudanças osteoporóticas induzidas por dieta em ratos hiperlipidêmicos.

Choukroun et al. (2013) alertou sobre dois fatores de risco biológicos que são negligenciados pela implantodontia: o LDL colesterol alto e os níveis de vitamina D baixos. O autor descreve que dificilmente perante a uma falha de um implante ou enxerto ósseo, consideramos a hipótese de uma anormalidade biológica como a possível causa. O excesso de LDL colesterol na corrente sanguínea é responsável por um metabolismo

ósseo mais lento e uma diminuição no processo de osseointegração. Os baixos níveis de vitamina D podem ser responsáveis por uma baixa resposta imunológica, podendo ser responsáveis pela infecção de um enxerto ósseo e pela deficiência no processo de osseointegração.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013) indica que o exame deve ser solicitado através do pedido de colesterol total e frações (HDL, LDL) e recomenda que os níveis séricos sejam avaliados conforme os quadros 1, 2 e 3:

	mg/dl	Categoria
Colesterol Total	< 200	Desejável
	200 – 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto

Quadro 1- Valores referenciais para colesterol total.

	mg/dl	Categoria
LDL-C	< 100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 -189	Alto
	≥190	Muito Alto

Quadro 2- Valores referenciais para LDL colesterol.

	mg/dl	Categoria
HDL-C	> 60	Desejável
	< 40	Baixo

Quadro 3- Valores referenciais para HDL colesterol.

Tintut e Demmer (2014) estudou os efeitos dos lipídeos bioativos e lipoproteínas no osso. Durante a revisão, foi considerado o importante papel dos lipídeos para a saúde óssea, como carreador de vitamina D e K e um grande gerador de energia para o organismo. Alertou para uma possível explicação para a correlação entre a osteoporose e aterosclerose, ou com a doença arterial periférica, onde artérias periféricas que suprem o

tecido ósseo podem promover isquemia e a resultante perdas de formação óssea e de sua densidade. Foi também proposto que o verdadeiro fator determinante do impacto da hiperlipidemia pode ser, não o nível corrente do lipídeo na corrente, mas sim o valor total e o longo tempo de duração da exposição aos níveis lipídicos anormais, que podem ser medidos em anos de colesterol. O autor descreve outra possibilidade para a dificuldade do organismo em reformular o acúmulo das lipoproteínas na matriz subendotelial dos vasos do tecido ósseo, assim como fazem no endotélio vascular na aterosclerose.

2.2 Estatinas e Metabolismo Ósseo

Mundy et al. (1999) citaram pela primeira vez o papel das estatinas como estimulador de formação óssea sob aplicação tópica. Em seu artigo, a sinvastatina e a lovastatina promoveram aumento de formação óssea quando injetados subcutaneamente sobre a calvária de camundongos e aumento de volume ósseo trabecular.

Majima et al. (2007) realizaram um estudo para avaliar os efeitos à curto prazo da pitavastatina sobre marcadores de remodelação óssea. O estudo foi realizado com 101 pacientes com hipercolesterolemia sem tratamento divididos em 2 grupos: grupo A com 66 pacientes tratados com pitavastatina 1g/dia e grupo B sem tratamento. Após 3 meses foram analisados os níveis de fosfatase alcalina óssea específica, níveis de NTx (N-terminal telopeptídeo) de colágeno tipo I e marcadores de remodelação óssea. O resultado após 3 meses foi de que a fosfatase alcalina óssea específica não sofreu alterações significativas entre os grupos. No entanto o NTx de colágeno tipo I do grupo A obteve uma significativa diminuição quando comparado ao controle e ao grupo B. A conclusão do estudo demonstrou que a pitavastatina tem um potencial efeito benéfico no metabolismo ósseo reduzindo a reabsorção óssea em vez de estimular a sua formação.

Lee et al. (2008) desenvolveram uma pesquisa para investigar o impacto da aplicação tópica da sinvastatina na indução de crescimento ósseo/inflamação em defeitos ósseos bilaterais em mandíbulas de ratos. As aplicações foram feitas em forma de

injeção de gel e implantação de gel sob uma cúpula de membrana de ácido polilático. Os estudos demonstraram que múltiplas injeções (3) de 0,5 mg de sinvastatina em gel podem induzir um efeito acumulativo de nova formação óssea com o menor volume de edema em tecido mole. Porém, muito deste osso foi remodelado após 90 dias sem carga funcional. O autor concluiu que este estudo obteve relevância clínica por descobrir que sistemas de injeção de sinvastatina podem ser um modo confortável e flexível não só para iniciar a neoformação óssea em áreas finas, em osso alveolar vulnerável, mas também aumentar a formação óssea durante as técnicas tradicionais de ganho ósseo.

Alam et al. (2008) realizaram um estudo para investigar a expressão do BMP-2 após a implantação de estatina e rhBMP-2 e comparar a compatibilidade de regeneração destas substâncias no osso nasal de coelhos. Foram utilizados 12 coelhos divididos em 3 grupos experimentais e 1 controle. Foram realizados 4 defeitos ósseos por coelho na região nasal, totalizando 48 defeitos. No grupo 1 foram implantados 10 mg de estatina diluído em 0,2 ml de água com esponja colágena; no grupo 2 foram implantados 5 µg de rhBMP-2 com membrana colágena; no grupo 3 foi implantado somente a membrana colágena e no grupo controle nada foi implantado. Os animais foram sacrificados em 1, 2 e 4 semanas após a cirurgia e os resultados obtidos mostram que não houve nenhuma diferença significativa entre o grupo 1 (estatina/mc) e grupo 2 (rhBMP-2/mc). o número de células coradas para BMP-2 obteve um aumento significativo em ambos os grupos implantados em comparação ao grupo controle. O estudo sugere que implantes de estatinas com membrana colágena mostram a expressão de BMP-2 e atividade osteoindutiva, semelhante aos do implante de rhBMP-2.

Zhou et al. (2010) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da sinvastatina sobre os osteoblastos *in vitro*, foi utilizada uma técnica chamada de engenharia tecidual óssea injetável (hADSC), a qual é composta por células derivadas do estroma adiposo e plasma rico em plaqueta humano, que é injetado no sitio receptor e formado um arcabouço de fibrina, que tem a função de suportar células de crescimento e

diferenciação e liberará fatores de crescimento lentamente. A participação da sinvastatina como fator estimulante a diferenciação dos osteoblastos, juntamente com o estroma adiposo. Defeitos ósseos foram criados em calvárias de ratos e 4 grupos foram divididos em 4 grupos: de aplicação de 0,01 μm , 0,1 μm e 1 μm de sinvastatina sobre hADSC comparando com um grupo não estimulado. Os resultados mostraram que a sinvastatina de 1 μm parece ser a dose ótima para, quando aplicada em defeitos ósseos na calvária de ratos, uma melhor formação óssea tanto internamente ao defeito quanto em sua periferia.

Chuengsamarn et al. (2010) desenvolveram um ensaio clínico que envolveu 212 pacientes com hiperlipidemia e osteopenia para estudo. Um grupo com 106 pacientes foi tratado com sinvastatina, um redutor de colesterol lipofílico, e outro grupo de 106 pacientes não foi tratado com estatina. Todos os pacientes foram avaliados pela medida da densidade mineral óssea (DMO), marcadores ósseos e química sanguínea. Todos os dados foram analisados pela diferença de mudança no marcador ósseo e DMO entre os grupos de estatina e não-estatina. Os resultados obtidos mostraram que a diferença do marcador de formação óssea e DMO entre antes e depois foi significativamente maior do que no grupo da estatina e a diferença do marcador de reabsorção óssea também foi significativamente mais baixa do que no grupo das estatinas. O autor concluiu que as estatinas lipofílicas como a sinvastatina tem efeito positivo benéfico no aumento da densidade mineral óssea (DMO) e poderia ser de uso adicional para a prevenção de perda óssea em pacientes com hiperlipidemia.

Naito et al. (2014) desenvolveram um estudo com o uso de microesferas de ácido polilactídeo-co-glicolídeo (PLGA) carregadas com de sinvastatina adicionada ao cimento de aluminato de cálcio para introdução em defeitos ósseos em calvárias de coelhos. O autor alerta que, o potencial osteogênico da sinvastatina está relacionado à dose aplicada. Foram realizados 4 defeitos ósseos de 8mm em calvárias de 7 coelhos divididos em 4 grupos: grupo 1 – sem material (controle); grupo 2 – cimento de aluminato

de cálcio; grupo 3 – cimento de aluminato de cálcio com 0,4 µg microesferas (0,7 ng de sinvastatina) e grupo 4 – cimento de aluminato de cálcio com 0,04 µg de microesferas (0,07 ng de sinvastatina). Após 6 semanas de estudo, o grupo 1 apresentou uma pequena formação óssea marginal ao defeito e a maior parte do defeito estava preenchido com tecido mole. Por outro lado, os outros grupos mostraram nova formação óssea por entre o cimento. Não houveram diferenças entre os grupos 3 e 4. No entanto, o efeito da sinvastatina foi significativo quando comparado aos defeitos sem sinvastatina. A conclusão do estudo afirma que as microesferas funcionam como carreador do medicamento, já que possuem características de liberação lenta e contínua no sítio a ser remodelado por mais de um mês, e demonstra que tais microesferas, quando carregadas com sinvastatina, tem sim o poder de regenerar a formação óssea em calvária de coelhos.

2.3 Estatinas e Implantes Dentários

Ayukawa, Okamura e Koyano (2004) desenvolveram um estudo para examinar os efeitos da sinvastatina na promoção da osteogênese em torno de implantes dentários. Dez ratos receberam implantes de titânio puro em ambas tíbias e foram divididos em dois grupos. O grupo experimental recebeu doses diárias de sinvastatina (10 mg/kg). Trinta dias após os animais foram avaliados quanto à taxa de contato ósseo ao implante e a densidade óssea em torno do implante. No grupo controle, pôde ser observado novo osso formado em torno do implante, porém com um tecido conjuntivo desmineralizado interposto. Observou-se na medular óssea uma escassa quantidade de trabeculado ósseo. No grupo experimental foi observado um trabeculado ósseo mais espesso na medular e uma estrutura em forma de malha. A densidade óssea e o contato ósseo com o implante no grupo experimental foi significativamente melhor que o grupo controle. O autor concluiu que a administração da sinvastatina aumenta o valor da densidade óssea

e o índice de contato ósseo e que esta droga tem grande potencial de indução natural a osseointegração.

Stein et al. (2005) avaliaram o efeito local da sinvastatina no crescimento mandibular ósseo e respectiva resposta inflamatória. Foram utilizados 6 animais para cada grupo experimental de aplicação tópica bilateral de mandíbula de sinvastatina em gel de metilcelulose em membrana de ácido polilático (SIM) e somente gel de metilcelulose/membrana de ácido polilático (GEL), divididos da seguinte forma: grupo 1: 0,1 mg de SIM/GEL, grupo 2: 0,5 mg de SIM/GEL, grupo 3: 1,0 mg SIM/GEL, grupo 4: 1,5 mg SIM/GEL, grupo 5: 2,2 mg SIM/GEL e grupo 6 controle somente com GEL. Os resultados obtidos demonstraram um acréscimo de 45% de área óssea no grupo 2 comparado com o grupo controle e o edema clínico reduziu comparado com a dose mais elevada de sinvastatina. O grupo 1 não houve estímulo de crescimento ósseo. A redução da dose de sinvastatina de 2,2 mg para 0,5 mg reduziu a inflamação para níveis clinicamente aceitáveis sem sacrificar o potencial de crescimento ósseo, porém a inflamação associada parece ser um fator necessário para o crescimento ósseo in vivo.

Moriyama et al. (2008) avaliaram se a aplicação tópica de estatina tem a capacidade de aumentar a osteogênese em torno do implante, foi utilizado o alginato de propileno glicol (PGA) como carreador. Sessenta ratos receberam implantes de titânio puro na tíbia com e sem fluvastatina (FS). Os ratos foram divididos em 5 grupos: grupo com somente o implante, grupo com implante e PGA, grupo de baixa dose (implante+PGA com 3 µg de FS), grupo de média dose (implante+ 15 µg de FS) e grupo de alta dose (Implante+ 75 µg de FS). Foram avaliados histomorfometricamente o contato implante-osso (BIC), o volume ósseo (BV) e o teste mecânico de remoção. Em 1 semana, o BV e o teste de remoção foram significativamente maiores no grupo de alta dose em relação ao grupo somente implante. Na 2ª semana, o BIC e BV foi significativamente aumentado no grupo de alta dose em comparação aos grupos sem estatina. O grupo tratado com fluvastatina demonstrou um significativo aumento na força de remoção

comparado aos grupos sem estatina. A conclusão do autor demonstra que foram revelados efeitos positivos nos implantes tratados com fluvastatina em torno do implante.

Ayukawa et al. (2010) avaliaram a atuação da sinvastatina no aumento da formação óssea em torno do implante. O estudo examina o efeito em 30 dias de injeções intra-peritoniais nas doses de 0.125, 1, 5 ou 10 mg kg⁻¹ de sinvastatina no osso, incluindo novo osso formado ao redor do implante e cortical óssea da tíbia pré-existente. Foram utilizados 60 ratos que receberam implantes de titânio puro, após foram divididos em 5 grupos: 1) controle, 2) somente com solução salina, 3) grupo 0.125mg kg⁻¹, 4) grupo 1mg kg⁻¹, 5) grupo 5mg kg⁻¹ e 6) grupo 10 mg kg⁻¹ de sinvastatina, com aplicações diárias. Após 30 dias os animais foram sacrificados e examinados. Os resultados mostraram que não havia diferenças histológicas entre os grupos controle, 0.125 e 1 mg kg⁻¹. Em contraste, os grupos 5 e 10 mg kg⁻¹ grande quantidade de trabéculas neoformadas foram encontradas nos canais medulares e um rico contato entre osso e implante também foi observado. Foi detectado também que a ação das estatinas lipossolúveis tem ação na liberação de fatores de crescimento vascular endotelial (VEGF) fazendo com que seus resultados somente sejam notados no osso medular, na formação de novas trabéculas, ficando o osso cortical isento de qualquer ação da sinvastatina.

3. Proposição

3.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a importância de se observar e verificar os níveis séricos de colesterol (LDL e HDL) previamente a cirurgias de enxertos ósseos e implantes dentários.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo são:

- a) Verificar nos artigos encontrados se a alteração destes níveis podem influenciar o resultado final dos procedimentos de enxertos ósseos e implantes dentários.
- b) Verificar nos artigos encontrados a influência do uso de estatinas em procedimentos de enxertos ósseos e implantes dentários e o potencial destes medicamentos para a neoformação óssea.

4. Artigo científico

Artigo preparado segundo as normas da revista ImplantNews

LDL Colesterol como Fator de Risco e o Uso das Estatinas na Implantodontia: Revisão de Literatura

Luis Fernando Cordeiro Braga*

Yuri Uhlendorf**

* Cirurgião dentista graduado pela PUC-Pr e aluno do curso de especialização em implantodontia da ILAPEO - Instituto Latino Americano de Ensino e Pesquisa Odontológica - Curitiba – Pr.

** Cirurgião dentista, mestre em Implantodontia – ILAPEO - Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico – Curitiba - Pr.

Endereço para correspondência:

Rua: João Bettega, 1226.

Bairro: Portão

CEP 81070-001

Curitiba – Pr

Email: luisfcbra@hotmai.com

Resumo

A prevalência de altos níveis de LDL colesterol na corrente sanguínea aumentam as chances de doenças cardíacas como a aterosclerose e juntamente a osteoporose, doença responsável pelo desequilíbrio do metabolismo ósseo. Estudos comprovam que existe uma forte ligação entre o LDL colesterol e o metabolismo ósseo, comprometendo assim o sucesso de procedimentos cirúrgicos como as de enxerto ósseo e implantes dentários. As estatinas (HMG-CoA redutase), são medicamentos utilizados há muitos anos para o controle dos níveis séricos do LDL, ou mau colesterol, na corrente sanguínea. Atualmente seu uso vem sendo pesquisado além do sistêmico, utilizado sob aplicação tópica para ganho de osso em volume e para incrementar a osseointegração na superfície dos implantes de titânio. Esta revisão tem o propósito de mostrar a importância de se avaliar previamente às cirurgias de implantes dentários e enxertos ósseos, os níveis de LDL e HDL na corrente sanguínea e também mostrar como as estatinas tem um papel promissor no futuro da implantodontia, como estimulador da expressão de BMP-2 quando em aplicação tópica diretamente sobre o osso e em superfícies de implantes de titânio.

Unitermos: Lipoproteína LDL; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Colesterol; Osseointegração.

Introdução

Atualmente limitamos o diabetes como principal fator de risco prévio a cirurgias de enxertos ósseos e instalação de implantes osseointegráveis. A inclusão da investigação dos níveis de colesterol e vitamina D são completamente negligenciados nos dias de hoje na rotina odontológica¹. Estes fatores são amplamente investigados pela medicina como um potencial risco à remodelação óssea nos processos de enxertos ósseos e osseointegração.

As cirurgias reconstrutivas ou enxertos tem como objetivo final tratar de um defeito por meio da formação de um novo osso que seja capaz de receber implantes e dar longevidade ao conceito de osseointegração², Misch ³, alertou que “os clínicos devem então apreciar o papel metabólico principal do tecido ósseo e que os déficits estruturais complexos que comprometem a cicatrização e a resistência desfavorável devem ser metabolicamente relacionada”.

O tecido ósseo é um tecido vivo que é remodelado constantemente. Esta remodelação se inicia pela ação dos osteoclastos, que quebram moléculas do tecido ósseo seguido pela formação de um novo tecido pelas células osteoblásticas. Este processo depende de vários fatores orgânicos em cascata e da influência de substâncias que podem alterar para maior ou menor resultado desta remodelação⁴.

Atualmente, muitos estudos relatam a influência do colesterol, principalmente do LDL e das estatinas, que são os medicamentos que tratam das discrepâncias de seus níveis no metabolismo ósseo, no processo de remodelação óssea e na relação com a osteoporose. Também é correlacionado fortemente à doença cardíaca obstrutiva, como a aterosclerose, e à osteoporose⁴⁻¹⁰.

As lipoproteínas são formadas por um conjunto de triglicerídeos e colesterol cobertos por proteínas específicas, que são liberados na corrente sanguínea pelo fígado e tem a função principal de gerar energia para as células, carrear vitaminas, auxiliar na

formação de membranas celulares, sintetizar a vitamina D na pele e desenvolver hormônios. O colesterol é dividido basicamente em dois grupos: o LDL ou mau colesterol, que tem a função de levar vitaminas por todo corpo, e o HDL, ou bom colesterol, que tem a função de remover o excesso de colesterol das paredes das artérias¹¹.

Assim, os lipídeos desempenham um importante papel no metabolismo esquelético e na saúde óssea. Eles restringem a permeabilidade radial do osso cortical, assim como também afetam a função metabólica das células ósseas. Além disso, as lipoproteínas são veículos que transportam soluções de vitaminas D e K, que tem seus papéis no metabolismo ósseo. A vitamina D regula a concentração de cálcio e fósforo. Estes conhecidos reguladores de maturação mineral são conhecidos por delimitar ou retardar o processo de maturação mineral na fase terminal de formação óssea¹².

As estatinas são medicamentos responsáveis pelo equilíbrio da concentração de LDL na corrente sanguínea, funcionam como auxiliares do HDL, e confirmando esta correlação, muitos estudos apontam estes medicamentos como possíveis indutores de formação óssea, mesmo na sua atuação isolada quanto medicamento^{13,14}.

Revisão de Literatura

LDL e o Metabolismo Ósseo

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) vem sendo largamente estudada primeiramente quando relacionadas à incidência de doença cardiovascular obstrutiva ou aterosclerose. Mais recentemente, artigos comprovam uma ligação ainda mais ampla destas substâncias, não somente no tecido cardíaco, mas influenciando e interrompendo em toda cascata de formação óssea.

Dois estudos sobre a importância do LDL no metabolismo ósseo foram realizados,

avaliando também a proteção do sistema pelo seu antagonista HDL. No primeiro estudo foi comprovado que o LDL é internalizado e não degradado pelos osteoblastos, o qual tem o potencial de causar a morte celular em altas concentrações¹⁵. Em outro estudo, o mesmo autor veio complementar seu primeiro estudo demonstrando a importância da lipoproteína HDL como modulador da concentração de LDL na corrente sanguínea e conseqüente protetor dos osteoblastos, devido a sua característica de remoção do LDL que permanece grudado nas paredes dos vasos⁴.

Durante uma revisão sobre os efeitos da obesidade no metabolismo ósseo, identificou-se que os adipócitos e os osteoblastos possuem a mesma origem celular mesenquimal multipotencial. A obesidade pode interferir no aumento do tecido adiposo assim como diminuir a diferenciação osteoblástica, gerando uma relação inversamente proporcional onde um é estimulado e o outro afetado¹⁶.

Outro estudo avaliou os efeitos das lipoproteínas no osso, e sinalizou que um dos possíveis causadores da perda óssea durante o período de risco aterosclerótico, seria pela deficiência de suprimento sanguíneo causada pela isquemia devida ao acúmulo de lipoproteínas na matriz subendotelial dos vasos do tecido ósseo, afetando o novo osso em formação¹².

Estatinas e Metabolismo Ósseo

As estatinas (HMG-CoA redutase) vem sendo utilizada há décadas pela medicina, mais especificamente pela cardiologia, como o principal agente redutor de níveis de colesterol na corrente sanguínea como prevenção à doença aterosclerótica. No final de década de 90 ela foi relatada como um potencial indutor de formação óssea quando injetado subcutaneamente em ratos¹⁷.

Um estudo confrontando a sinvastatina com rhBMP-2, em defeitos cirúrgicos em coelhos, se obteve como resultado que ambos materiais tem a mesma expressão de

BMP-2 e osteoindução após aplicação tópica com esponja colágena, em comparação ao grupo controle¹⁴.

Em um estudo mais direcionado à realidade odontológica, foram administradas injeções de soluções de sinvastatina em variadas doses subcutaneamente em mandíbulas de ratos. O objetivo era obter a dose perfeita para que defeitos em espessura fossem corrigidos com a menor resposta inflamatória e edema possível, e se constatou que realmente a dose de 0,5 mg de sinvastatina em gel pode induzir um efeito acumulativo de nova formação óssea com o menor volume de edema, porém a maior parte deste osso foi remodelado em 90 dias sem carga funcional¹⁸.

Atualmente um dos principais desafios para a utilização tópica das estatinas para ganho ósseo é a forma de carreamento desta substância com isso, foi desenvolvido um estudo com a função de avaliar o comportamento de microesferas de ácido polilactídeo-co-glicolídeo (PLGA) impregnadas por sinvastatina adicionada ao cimento de aluminato de cálcio e sua respectiva introdução em defeitos ósseos cirúrgicos em calvárias de coelhos e se concluiu que as microesferas são um excelente meio de introdução da sinvastatina, já que permitem uma liberação lenta no leito a ser remodelado, podendo permanecer por até 30 dias, obtendo um excelente resultado na remodelação óssea em calvárias de coelhos¹⁹.

Estatinas e Implantes Dentários

Desde a descoberta do potencial indutor ósseo da estatina, muito estudos foram realizados para garantir a osseointegração do titânio, trabalhos onde a sinvastatina já era utilizada como promotor de osteogênese em torno de implantes dentários. Em um trabalho realizado com ratos, implantes de titânio puros foram instalados na tíbia, e divididos em dois grupos, o controle e os que receberam aplicações diárias de sinvastatina. O autor concluiu que a sinvastatina gera um ganho na densidade óssea

periférica e no contato osso/implante quando aplicada uma dose diária de 10mg/kg durante 30 dias²⁰.

Há 2 grupos definidos de estatinas quanto à sua solubilidade: as hidrossolúveis e as lipossolúveis²⁵. Estas últimas são as que melhores mostram resultados para se obter o fenômeno da osseoindução. Dentre as lipossolúveis há a sinvastatina e a fluvastatina. Esta última, utilizada para avaliar a capacidade de aumentar a osteogênese em torno de implantes de titânio em tíbias de ratos. Foram avaliados BIC (Contato osso implante), o BV (Volume ósseo) e a resistência da força de remoção do implante. Todos os parâmetros avaliados demonstraram um significativo aumento de suas funções, comprovando os efeitos benéficos da fluvastatina na superfície de implantes dentários²¹.

Em outro trabalho, mais um estudo com doses de sinvastatina em injeções peritoniais e os benefícios foram notados em torno de implantes de titânio, e se identificou uma grande ação das estatinas lipossolúveis sobre o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) percebido quando avaliado os ganhos, em qualidade e quantidade óssea, somente foram detectados em osso medular, ficando o osso cortical isento de qualquer ação do medicamento²².

Discussão

LDL Colesterol e Metabolismo Ósseo

Atualmente estamos expostos diariamente a uma dieta alimentar altamente gordurosa^{9,24} que tem o potencial de causar desequilíbrios metabólicos e doenças que podem comprometer a nossa qualidade de vida ou até mesmo a expectativa de vida¹¹. Estudos alertam que a doença cardiovascular e a osteoporose são duas das maiores causas de morbidade e mortalidade que afetam a população adulta^{17,25}.

A origem dos problemas relacionados à obesidade e ao osso são muito mais profundas do que imaginamos atualmente, sendo irrefutável a necessidade de mais estudos¹⁶.

Estudos comprovam que animais quando alimentados com uma dieta rica em gordura, tem seus níveis de colesterol alterados^{5,8,9,24}.

O abuso destes tipos de alimento e/ou a pré disposição genética refletem no aumento dos níveis séricos do LDL colesterol, ou mau colesterol, no organismo, aumentando o risco de, entre outros problemas, a doença vascular obstrutiva ou aterosclerose. Estudos já comprovam a direta relação entre a aterosclerose e a diminuição da densidade e dificuldade de remodelação óssea, doença chamada de osteoporose^{4-8,15,24}.

Existe uma possível correlação entre a aterosclerose e a osteoporose, como sendo uma ação direta dos lipídeos no osso, ao ponto que as artérias que nutrem o tecido ósseo são obliteradas, causando uma isquemia óssea resultando em perda de volume ósseo e diminuição de sua densidade¹².

A presença de altas concentrações de LDL na corrente sanguínea é um fator prejudicial na migração e na viabilidade dos osteoblastos e no aumento da quantidade dos osteoclastos⁷. Durante um estudo, utilizando células humanas, se identificou níveis de agressividade do LDL sobre os osteoblastos, e o estudo mostrou que, mesmo em baixas concentrações, o LDL é capaz de inibir o desenvolvimento e a migração dos osteoblastos, reduzindo a fosfatase alcalina e em altas concentrações a sua morte⁶. Por outro lado, outro estudo comprovou que o HDL, ou bom colesterol, tem a capacidade de remover e inibir os efeitos tóxicos do LDL oxidado pela célula osteoblástica e pelo stress oxidante do organismo, impedindo assim a morte dos osteoblastos por apoptose⁴.

Já há comprovação de que partículas de LDL oxidados, tem o poder de causar um dano irreversível na membrana lisossomal da célula osteoblástica, causando sua morte,

sendo sim, responsáveis pelo desenvolvimento da osteoporose sob condições aterogênicas¹⁵.

Pacientes portadores de osteoporose tem um grande potencial complicador para a implantodontia, já que estudos realizados em animais comprovam que em regiões de constante atuação dos implantodontistas, como osso da calvária, nasal e mandíbula de ratos e coelhos, há alterações na densidade, na cicatrização e na remodelação óssea quando alimentados com uma dieta rica em gordura⁹.

Por este motivo, a importância de conhecer o perfil lipídico e o histórico médico do paciente candidato a enxertos ósseos e implantes dentários é fundamental. O correto acompanhamento dos exames poderá eliminar mais um fator de risco que pode levar ao insucesso do procedimento cirúrgico.

Estatinas e Metabolismo Ósseo

Curiosamente, durante a revisão da influência do LDL no metabolismo ósseo, foram encontrados estudos que apontam as estatinas (HMG-CoA redutase), medicamentos utilizados para o combate a dislipidemia^{14,21}, como um excelente agente anabólico indutor da formação óssea através da indução da liberação de BMP-2 pelo organismo^{8,15,17,20,25,26}.

Este medicamento, quando utilizado de forma sistêmica, não tem o potencial estimulador relatado, possivelmente pela sua passagem pelo fígado¹³, que diminui muito a sua concentração na vascularização periférica.

O medicamento estatina foi utilizado além de suas aplicações clássicas, e descobriram ter um perfil de biomaterial capaz de fornecer a solução de um dos problemas mais recorrentes na implantodontia: a falta de volume ósseo^{2,3,13,19,26}.

Estudos clínicos mostram que há possibilidade de ganho ósseo, porém sem controle e dose exata ao corpo humano e indicam que ainda são importantes mais

estudos para ganho ósseo de forma consistente, no entanto, já nos abre uma grande janela para futuros tratamentos alternativos aos enxertos convencionais¹⁸.

Estudos avançados utilizam as estatinas na forma de aplicação tópica para neoformação óssea.

A estatina, se acredita, ser, após a realização de mais estudos, mais um biomaterial de aplicação na implantodontia e de menor custo em comparação com o rhBMP-2 hoje comercializado. O objetivo de recentes estudos com a estatina na implantodontia é encontrar meios de carrear e manter a substância no organismo. Experimentos clínicos já vem sendo realizados com este objetivo.

Estatinas e Implantes Dentários

Uma amostra do potencial de uso das estatinas de forma tópica já pode ser visualizada através de estudos que mostram que estes medicamento estão sendo aventados como potencial biomaterial de uso clínico em futuro próximo.

O comprovado potencial osteoindutor das estatinas motiva pesquisadores a desenvolver superfícies de implantes impregnadas com sinvastatina²⁰.

Os estudos comprovaram que a sinvastatina, em doses ideais, promovem um aumento de fatores de crescimento vascular endotelial nas células osteoblásticas e que não houveram mudanças percebidas na cortical óssea presente na região dos implantes. Com as características deste estudo, percebemos um indício de que as estatinas atuam de forma a aumentar a vascularização local, condição *sine qua non* para o crescimento de osso sadio.

Muitos outros estudos mostram a ação deste grupo de medicamento e seu potencial na formação óssea.

Conclusão

Através dessas informações podemos concluir que: o aumento do LDL, contribui para o risco de aterosclerose e consequentemente à osteoporose, que dificulta e/ou impede a remodelação óssea dos enxertos e implantes dentários. Da mesma forma, é crucial identificar os níveis de HDL, ou bom colesterol, que normalmente se encontram em baixos níveis, inversamente proporcional aos níveis de LDL.

Considerando a potencial influência desses fatores de risco citados, podemos concluir que é de suma importância que os cirurgiões e implantodontistas solicitem e saibam interpretar nos exames complementares pré-cirúrgicos, os níveis de colesterol total, HDL e LDL.

Concluimos também que é necessário ao cirurgião dentista obter conhecimentos básicos dos níveis séricos apresentados em exames e dos medicamentos utilizados pelos pacientes durante a avaliação e anamnese pré-cirúrgica de pacientes candidatos a enxertos e implantes dentários.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia²³, indica que o exame deve ser solicitado através do pedido de colesterol total e frações (HDL, LDL) e recomenda que os níveis séricos sejam avaliados conforme os quadros 1, 2 e 3.

	mg/dl	Categoria
Colesterol Total	< 200	Desejável
	200 – 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto

Quadro 1- Valores referenciais para colesterol total.

	mg/dl	Categoria
LDL-C	< 100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 -189	Alto
	≥190	Muito Alto

Quadro 2- Valores referenciais para LDL colesterol.

	mg/dl	Categoria
HDL-C	> 60	Desejável
	< 40	Baixo

Quadro 3- Valores referenciais para HDL colesterol.

Podemos concluir também que as estatinas são capazes de promover benefícios não só no controle sistêmico dos níveis de colesterol sanguíneo, mas também no estímulo tópico de liberação de BMP-2 pelo organismo e que mais estudos devem ser realizados para identificar a dose ideal para se obter resultados de forma segura e confiável.

LDL cholesterol as a risk factor and the use of statins in implant dentistry: a literature review

Abstract

The prevalence of high levels of LDL cholesterol in the blood stream is associated with a greater risk for cardiovascular diseases, particularly atherosclerosis and osteoporosis - the disease responsible for the disequilibrium of bone metabolism. Previous studies have shown that a strong relationship exists between LDL cholesterol and bone metabolism. Therefore, LDL cholesterol levels may compromise the success rates of surgical procedures, including bone augmentation and implants placement. Statins (HMG-CoA) are a class of drugs used to lower LDL cholesterol levels in serum, or HDL in the blood stream, and have recently been investigated for their ability of promoting bone augmentation and osteointegration in titanium implants upon topical application. This literature review seeks to demonstrate the relevance of evaluating LDL and HDL cholesterol levels prior to surgical procedures for bone augmentation and/or implant surgery. Furthermore, this review seeks to show that statins may have promising future applications in implant dentistry as promoters of BMP-2 expression upon topical application directly onto bone or titanium surfaces.

Key Words: Lipoproteins, LDL; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Cholesterol; Osteointegration.

Referências

1. Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, et al. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *J Oral Implantol* 2014;40(1):110-4.
2. Mazzone R. Reconstruções em implantodontia: protocolos clínicos para o sucesso e previsibilidade. São Paulo: Nova Odessa; 2009. Princípios biológicos aplicados a cirurgias reconstrutivas.p.86-104.
3. Misch CE. Implantes dentários contemporâneos. 2ªed. São Paulo: Editora Santos; 2000. Aumento do osso para a inserção do implante: soluções para o enxerto ósseo; p.451-67.
4. Brodeur MR, Brissette L, Falstra L, Moreau R. HDL 3 reduces the association and modulates the metabolism of oxidized LDL by osteoblastic cells: a protection against cell death. *J Cell Biochem* 2008;105(6):1374-85.
5. Graham LS, Tintut Y, Parhami F, Kitchen CM, Ivanov Y, Tetradis S, et al. Bone density and hiperlipidemia: the T-lymphocyte connection. *J Bone Miner Res* 2010;25(11):2460-9.
6. Hamel P, Abed E, Brissette L, Moreau R. Characterization of oxidized low-density lipoprotein-induced hormesis-like effects in osteoblastic cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;294(4):C-1021-33.
7. Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, Gentile MA, Fisher JE, Rodan GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ* 2004;11(suppl1):s108-18.
8. Pelton K, Krieder J, Joiner D, Freeman MR, Goldstein SA, Solomon KR. Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype. *Am J Pathol* 2012;181(3):928-36.
9. Pirih F, Lu J, Ye F, Bezouglaia O, Atti E, Ascenzi MG, et al. Adverse effects of hyperlipidemia on bone regeneration and strength. *J Bone Miner Res* 2012;27(2):309-18.
10. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, Killpack B, Genrich MA, Narayana N, et al. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. *J Periodontol* 2005;76(11):1861-70.
11. American Heart Association Inc. Learn and live program. EUA. [Internet] 2012. [Citado 2014 Fev 12]; Disponível em: http://watchlearnlive.heart.org/CVML_Player.php?moduleSelect=hdldl.
12. Tintut Y, Demmer LL. Effects of bioactive lipids and lipoproteins on bone. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(2):53-9.
13. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, et al. Short-term effects of pitavastatin on biochemical markers on bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Inter Med* 2007;46(24):1967-73.

14. Alam S, Ueki K, Nakagawa K, Murukawa K, Hashiba Y, Ymamamoto E, et al. Statin-induced bone morphogenetic protein (BMP) 2 expression during bone regeneration: an immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(1):22-9.
15. Brodeur MR, Brissette L, Falstra L, Ouellet P, Moreau R. Influence of oxidized low-density lipoproteins (LDL) on the viability of osteoblastic cells. *Free Radic Biol Med* 2008;44(4):506-17.
16. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res* 2011;15;6:30.
17. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286(5446):1946-9.
18. Lee Y, Schmid MJ, Marx DB, Beatty MW, Cullen DM, Collins ME, et al. The effect of local simvastatin delivery strategies on mandibular bone formation in vivo. *Biomaterials* 2008;29(12):1940-9.
19. Naito Y, Terukina T, Galli S, Kozai Y, Vandeweghe S, Tagami T, et al. The effect of simvastatin-loaded polymeric microspheres in a critical size bone defect in the rabbit calvaria. *Int J Pharm* 2014;461(1-2):157-62.
20. Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. A histological and histometrical study in rats. *Clin Oral Impl Res* 2004;15(3):346-50.
21. Moriyama Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Koyano K. Topical application of statin affects bone healing around implants. *Clin Oral Impl Res* 2008;19(6):600-5.
22. Ayukawa Y, Ogino Y, Moryiama Y, Atsuta, I, Jinno, Y, Kihara M, et al. Simvastatin enhances bone formation around titanium implants in rat tibiae. *J Oral Rehabil* 2010;37(2):123-30.
23. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4Supl.1):1-22.
24. 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* 2011;111(5):551-6.
25. Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, Wattanasirichaigoon S, Kaufman L. Effects of statins vs. non statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia. *Bone* 2010;46(4):1011-5.
26. Zhou Y, Ni Y, Liu Y, Zeng B, Xu Y, Ge W. The role of simvastatin in the osteogenesis of injectable tissue-engineered bone based on human adipose-derived stromal cells and platelet-rich plasma. *Biomaterials* 2010;31(20):5325-35.

5. Referências

1. Alam S, Ueki K, Nakagawa K, Murukawa K, Hashiba Y, Ymamamoto E, et al. Statin-induced bone morphogenetic protein (BMP) 2 expression during bone regeneration: an immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(1):22-9.
2. American Heart Association Inc. Learn and live program. EUA. [Internet] 2012. [Citado 2014 Fev 12]; Disponível em: http://watchlearnlive.heart.org/CVML_Player.php?moduleSelect=hdllldl.
3. Ayukawa Y, Ogino Y, Moryiama Y, Atsuta I, Jinno, Y, Kihara M, et al. Simvastatin enhances bone formation around titanium implants in rat tibiae. *J Oral Rehabil.* 2010;37(2):123-30.
4. Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. A histological and histometrical study in rats. *Clin Oral Impl Res.* 2004;15(3):346-50.
5. Brodeur MR, Brissette L, Falstra L, Ouellet P, Moreau R. Influence of oxidized low-density lipoproteins (LDL) on the viability of osteoblastic cells. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(4):506-17.
6. Brodeur MR, Brissette L, Falstra L, Moreau R. HDL 3 reduces the association and modulates the metabolism of oxidized LDL by osteoblastic cells: a protection against cell death. *J Cell Biochem.* 2008;105(6):1374-85.
7. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011;15:6:30.
8. Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, et al. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high LDL cholesterol and low serum vitamin D. *J Oral Implantol.* 2014;40(1):110-4.
9. Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, Wattanasirichaigoon S, Kaufman L. Effects of statins vs. non statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia. *Bone.* 2010;46(4):1011-5.
10. Consolaro A. Osteocytes: on the central role of these cells in osseous pathobiology. *Dental Press Implantol.* 2012;6(2):20-8.
11. Demmer LL, Tintut Y. A matter of degree: a commentary on "Influence of oxidized low-density lipoproteins (LDL) on the viability of osteoblastic cells". *Free Radic Biol Med.* 2008;44(4):504-5.
12. Graham LS, Tintut Y, Parhami F, Kitchen CM, Ivanov Y, Tetradis S, et al. Bone density and hiperlipidemia: the T-lyphocyte connection. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2460-9.
13. Hamel P, Abed E, Brissette L, Moreau R. Characterization of oxidized low-density lipoprotein-induced hormersis-like effects in osteoblastic cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;294(4):C-1021-33.

14. Khadivi V, Anderson J, Zarb GA. Cardiovascular disease and treatment outcomes with osseointegration surgery. *J Prosthet Dent*. 1999;81(5):533-6.
15. Jinno Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Tsukiyama Y, Koyano K. Vertical bone augmentation with fluvastatin in a injectable delivery system: a rat study. *Clin Oral Impl Res*. 2009;20(8):756-60.
16. Lee Y, Schmid MJ, Marx DB, Beatty MW, Cullen DM, Collins ME et al. The effect of local simvastatin delivery strategies on mandibular bone formation in vivo. *Biomaterials*. 2008;29(12):1940-9.
17. Lima CE, Calixto JC, Anbinder AL. Influence of the association between simvastatin and demineralized bovine bone matrix on bone repair in rats. *Braz Oral Res*. 2011;25(1):42-8.
18. Luegmayer E, Glantschnig H, Wesolowski GA, Gentile MA, Fisher JE, Rodan GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ*. 2004;11:(suppl1):108-18.
19. Mazzonetto R. Reconstruções em implantodontia: protocolos clínicos para o sucesso e previsibilidade. São Paulo: Nova Odessa; 2009. Princípios biológicos aplicados a cirurgias reconstrutivas.p.86-104.
20. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, et al. Short-term effects of pitavastatin on biochemical markers on bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Intern Med*. 2007, 46(24):1967-73.
21. Misch CE. Implantes dentários contemporâneos. 2ªed. São Paulo: Editora Santos; 2000. Aumento do osso para a inserção do implante: soluções para o enxerto ósseo; p.451-67.
22. Moriyama Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Koyano K. Topical application of statin affects bone healing around implants. *Clin Oral Impl Res*. 2008;19(6):600-5.
23. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*.1999;286(5446):1946-9.
24. Naito Y, Terukina T, Galli S, Kozai Y, Vandeweghe S, Tagami T, et al. The effect of simvastatin-loaded polymeric microspheres in a critical size bone defect in the rabbit calvaria. *Int J Pharm*. 2014;461(1-2):157-62.
25. Pelton K, Krieder J, Joiner D, Freeman MR, Goldstein SA, Solomon KR. Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype. *Am J Pathol*. 2012;181(3):928-36.
26. Pirih F, Lu J, Ye F, Bezouglaia O, Atti E, Ascenzi, MG, et al. Adverse effects of hyperlipidemia on bone regeneration and strength. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):309-18.
27. Roberts WE, Garetto LP. Fisiologia e metabolismo ósseos. In: Misch CE, Implantes dentários contemporâneos. 2ªed. São Paulo: Editora Santos; 2000;p225-37.

28. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol.2013;101(4Supl.1):1-22.
29. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, Killpack B, Genrich MA, Narayana N, et al. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. J Periodontol. 2005;76(11):1861-70.
30. Tintut Y, Demmer LL. Effects of bioactive lipids and lipoproteins on bone. Trends Endocrinol Metab. 2014;25(2)53-9.
31. 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. 2011;111(5):551-6.
32. Zhou Y, Ni Y, Lui Y, Zeng B, Xu Y, Ge W. The role of simvastatin in the osteogenesis of injectable tissue-engineered bone based on human adipose-derived stromal cells and platelet-rich plasma. Biomaterials. 2010;31(20):5325-35.

6. Anexo

Normas a serem seguidas para publicação na Revista Implant News

<http://www.inpn.com.br/ImplantNews/NormasPublicacoes#12201651372015476>