



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO ORIGINAL

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

## Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de  
Estudos Acadêmicos

### Aplicações da teriparatida sobre osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfanatos na implantodontia: uma revisão integrativa

Applications of teriparate on jaw osteonecrosis associated with the use of biphosphanates in implantodontics: an integrative review

DOI: 10.55892/jrg.v7i14.1005

ARK: 57118/JRG.v7i14.1005

Recebido: 27/03/2024 | Aceito: 15/04/2024 | Publicado on-line: 16/04/2024

#### Karoline Bittencourt Mendes Leitão<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-2555-9121>

<http://lattes.cnpq.br/8462424686267687>

Universidade Paulista - UNIP, DF, Brasil

E-mail: karolinebml@hotmail.com

#### Renata Marques da Silva Nemetala<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0009-0007-6041-4060>

<http://lattes.cnpq.br/6419934126226975>

Secretaria de Estado da Saúde – SES, DF, Brasil

E-mail: renatanemetala@gmail.com

#### João Geraldo Bugarin Júnior<sup>3</sup>

<https://orcid.org/0009-0006-3850-3561>

<http://lattes.cnpq.br/6419934126226975>

Universidade Paulista - UNIP, DF, Brasil

E-mail: bugarinjr@gmail.com



### Resumo

A odontologia constantemente preocupa-se com a qualidade óssea dos seus pacientes. Tal variável determinará o sucesso clínico de intervenções cirúrgicas, instalação de implantes e manutenção de dentes na cavidade bucal. Nessa perspectiva, pacientes com osteoporose são uma população que exige maior atenção. O tratamento atual da osteoporose acontece por meio do uso de bifosfonatos, todavia, seu uso está associado a quadros de osteonecrose dos maxilares. A teriparatida é um medicamento que passou a ser estudado para controle do metabolismo ósseo e demonstra potencial para uso odontológico. Diante disso, o presente estudo buscou validar o uso da teriparatida em contexto de osteonecrose dos maxilares associada a bifosfanatos e sua influência na Implantodontia. A teriparatida é um fármaco recombinante do hormônio da paratireóide e possui efeitos anabólicos no metabolismo ósseo, estimulando a diferenciação de osteoblastos e aumentando a atividade dos osteócitos. Dessa forma, o anabólico ósseo pode ser pensado para recuperação de quadros clínicos com grandes perdas de tecido mineralizado, auxiliando no processo de reabilitação do paciente. Na odontologia, o uso da teriparatida está associado com maiores e

<sup>1</sup> Graduado(a) em em Odontologia pela Universidade Paulista – UNIP, Brasília - DF.

<sup>2</sup> Graduado(a) em em Odontologia pela Universidade de Brasília - UnB. Mestre(a) em Ciências da Saúde - UnB.

<sup>3</sup> Graduado(a) em Odontologia pela Universidade de Brasília - UnB. Mestre(a) em Ciências da Saúde - UnB; Doutor(a) em Ciências da Saúde – UnB; Professor Titular de Cirurgia da Universidade Paulista – UNIP, Brasília - DF.



melhores níveis de osseointegração de implantes e efeitos positivos nos tecidos periodontais. Seu uso pode, ainda, ser potencializado pela suplementação de vitamina D e cálcio. Diante dos presentes achados, o uso da teriparatida pode ser uma alternativa para o controle da osteoporose frente aos bifosfanatos no período em que se planeja realizar a instalação de implantes dentários ou cirurgias ósseas na região de cabeça e pescoço, diminuindo os riscos de necrose da região. Todavia, é importante enfatizar que os estudos clínicos ainda carecem de desenhos experimentais mais robustos e com amostras maiores para que a teriparatida seja, de fato, uma escolha válida e segura para os pacientes.

**Palavras-chave:** Teriparatida. Osteonecrose Associada a Bisfosfanatos da Mandíbula. Osteonecrose. Implantes Dentários.

### **Abstract**

*Dentistry is constantly concerned with the bone quality of its patients. This variable will determine the clinical success of surgical interventions, implant installation, and maintenance of teeth in the oral cavity. In this perspective, patients with osteoporosis are a population that requires greater attention. The current treatment for osteoporosis occurs through the use of bisphosphonates, however, its use is associated with cases of osteonecrosis of the jaws. Teriparatide is a medication that has been studied for the control of bone metabolism and demonstrates potential for dental use. Thus, this study sought to validate the use of teriparatide in the context of bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis and its influence on Implantology. Teriparatide is a recombinant parathyroid hormone drug and has anabolic effects on bone metabolism, stimulating osteoblast differentiation and increasing osteocyte activity. Thus, bone anabolism can be thought of as a way to recover clinical conditions with significant losses of mineralized tissue, assisting in the patient's rehabilitation process. In dentistry, the use of teriparatide is associated with higher and better levels of implant osseointegration and positive effects on periodontal tissues. Its use can also be enhanced by supplementation of vitamin D and calcium. In light of these findings, the use of teriparatide may be an alternative for osteoporosis control in the face of bisphosphonates during the period when dental implant installation or bone surgeries in the head and neck region are planned, reducing the risks of necrosis in the area. However, it is important to emphasize that clinical studies still lack more robust experimental designs and larger samples so that teriparatide is truly a valid and safe choice for patients.*

**Keywords:** Teriparatide. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Osteonecrosis. Dental Implants.

## **1. Introdução**

A osteoporose é uma doença sistêmica que reduz a massa óssea e deteriora a estrutura dos ossos, aumentando os casos de fragilidade e suscetibilidade a fraturas. Os bifosfanatos são medicamentos com efeito hipocalcêmico, que se acumulam nos locais de formação óssea ativa tornando-se mais resistente à atividade osteoclástica. Com isso, são capazes de reduzir a reabsorção óssea e aumentar sua densidade, sendo uma das principais drogas para tratamento e prevenção da osteoporose. A administração de bifosfanatos para osteoporose tornou-se uma preocupação para a odontologia em razão do aumento de riscos de osteonecrose dos maxilares. (1-3)

A Osteonecrose dos Maxilares é associada a terapia com bifosfanatos e começou a ser cada vez mais estudada e divulgada. A prevalência desta condição está relacionada a duração do tratamento e exposição a estes medicamentos. É uma reação adversa grave pela terapia de antiangiogênicos e antirreabsortivos, possuindo influência em tratamentos com implantes dentários e no periodonto. Por conseguinte, a Odontologia detém um papel importante na qualidade de vida e morbidade do paciente, exigindo maior atenção e tratamentos individualizados para o manejo da população usuária dessa classe farmacológica. (4,5)

Atualmente, na Implantodontia, a ósseointegração é imprescindível na instalação de implantes dentários e, para isso, é necessário obter formação óssea e sua densidade favorável na superfície do implante. A cicatrização óssea ocorre através de favorável condição celular local, condição vascular e natureza do estímulo na região óssea. Desse modo, a saúde bucal do paciente influencia na qualidade óssea para a integração do implante nos maxilares. Deste modo, é a especialidade odontológica que mais exija precauções e cuidados em virtude da osteonecrose causada pelo uso de bifosfanatos. (6,7)

A teriparatida é o hormônio da paratireoide humana recombinante de 34 aminoácidos e com efeito anabólico para tratamento da osteoporose. Logo, há aumento na resistência óssea sem prejudicar na ação dos osteoblastos, reduzindo o risco de fraturas patológicas. O uso de teriparatida possui rapidez de resposta e efeitos a nível celular e tecidual, quando comparados a bifosfanatos, configurando-se não somente como alternativa terapêutica para manejo da osteoporose, como, também, tendo efeitos em casos já estabelecidos de osteonecrose. (8-10)

Dessa forma, é importante que o cirurgião-dentista saiba manejar o paciente corretamente para que diminua a prevalência de riscos da osteonecrose de maxilares. Além disso, sua atualização quanto ao conhecimento da relação direta aos implantes dentários e efeitos da administração de teriparatida pode auxiliar no maior sucesso clínico de sua conduta. (8)

Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso da teriparatida em contexto de osteonecrose de maxilares associada a bifosfanatos e sua influência na Implantodontia.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Implantodontia**

Há mais de 50 anos, a Implantodontia tem evoluído para substituir dentes perdidos por próteses implantossuportadas. A demanda de pacientes parcialmente ou totalmente desdentados fez com que mais estudos fossem realizados com intuito de estabelecer a ósseointegração e a regeneração óssea local com um planejamento individualizado para cada caso. Logo, é importante o conhecimento sobre a efetividade e segurança na instalação e utilização clínica de implantes dentais ósseointegráveis. (11,12)

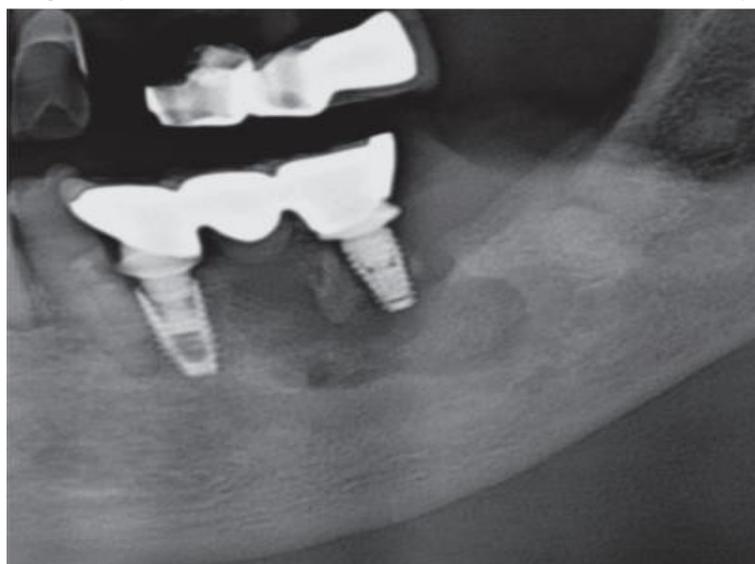
A reabilitação oral é estabelecida a partir da reestruturação dos requisitos funcionais e estéticos do sistema estomatognático. Com isso, a Implantodontia tem se tornado uma das especialidades com maior relevância na odontologia e importância na reabilitação oral dos pacientes. Atualmente, as principais opções de implantes são os endósseos e ósseointegrados, sendo a instalação imediata de implantes ósseointegráveis após exodontias com resultados mais satisfatórios. A Figura 1 mostra um implante dentário após 18 meses de carga funcional, sendo o implante e a coroa pretos, e o osso é de cor roxa com o córtex e a porção trabecular do osso alveolar claramente visíveis, junto a gengiva e ao epitélio. (13,14)

Figura 1 – Implante dentário após 18 meses de carga funcional.

Fonte: Gruber, 2013<sup>7</sup>

A instalação de implantes é realizada a partir da avaliação da quantidade e qualidade do tecido ósseo, oclusão, hábitos parafuncionais e condição da saúde bucal do paciente. Entretanto, a reabilitação com implantes dentários pode ter complicações biológicas e protéticas. Os pacientes que possuem osteoporose grave fazem uso de fármacos antirreabsortivos de alta dose, ou seja, bifosfanatos, aumentando o risco de osteonecrose dos maxilares induzida por medicação. Clinicamente, há dados limitados sobre os efeitos da terapia com bifosfanatos na frequência, patologia e fisiopatologia dessa condição em torno dos implantes. Entretanto, a cicatrização ao redor do implante é afetada após sua colocação por razão do seu mecanismo de ação, assim como mostra a Figura 2. (14,15)

Figura 2 – Radiografia panorâmica inicial com extensa lesão ao redor do implante dentário.

Fonte: Kim, 2019<sup>43</sup>

De acordo com a declaração de consenso da Equipe Internacional de Implantologia (ITI) e outras sociedades, é contraindicado a instalação de implantes



em pacientes com câncer, mieloma múltiplo e pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos recebendo tratamento intravenoso com bifosfanatos com quimioterapia sistêmica, sendo um fator predisponente a desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Portanto, mais estudos e dados científicos são necessários para avaliar os efeitos dos bifosfanatos comumente usados em pacientes com osteoporose em tecidos moles e duros, em torno do implante dentário. (16,17)

## 2.2 Bifosfanatos

Os bifosfanatos são medicamentos análogos sintéticos do pirofosfato em que pontes de oxigênio são substituídas por um carbono e se assemelham em sua ligação com a hidroxiapatita do osso. Estes possuem classificação em nitrogenados ou aminobifosfonatos e são usados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo associado à excessiva reabsorção, como osteoporose pós-menopausa, doença de Paget e doenças oncológicas (hipercalcemia maligna ou metástases ósseas osteolíticas). (18)

O mecanismo de ação dessa droga é a partir da sua afinidade com mineral ósseo, ligando-se ao cálcio nos cristais de hidroxiapatita. Logo, são depositados onde o mineral ósseo é exposto aos líquidos circundantes, nos sítios de remodelação óssea. Com isso, há formação de osteoblastos ativos e inibição das atividades na superfície óssea através de alterações na actina, sendo fagocitado e retornados à corrente sanguínea. (19)

Em 2004, o laboratório responsável pela introdução no mercado de bifosfanatos alertou quanto aos riscos e efeitos adversos associados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares pelos tipos pamidronato e zoledronato. Já em 2005, o mesmo laboratório incluiu todos os tipos de bifosfanatos como prováveis desencadeadores dos processos de osteonecrose, incluindo as formas orais. Desde então, estudos são feitos para encontrar o mecanismo de ação que é afetado quanto ao uso do medicamento e o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfanatos. Dessa forma, o cirurgião-dentista, principalmente os que atuam realizando cirurgias bucais, devem estar atentos aos riscos de seus pacientes desenvolverem osteonecrose após sua intervenção, levando em consideração a dificuldade de manejo dessa patologia. (20,21)

## 2.3 Osteonecrose dos Maxilares

A osteonecrose dos maxilares consiste na exposição do osso maxilar ou mandibular a partir de lesões gengivais não regeneradas (Figura 3). Quando associadas ao uso de bifosfanatos, os casos mais comuns são através da terapia intravenosa crônica e influenciada por fatores de risco como a duração do tratamento, tipo de comorbidades e procedimentos odontológicos invasivos. Ademais, o diagnóstico da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfanatos segue três características fundamentais como pacientes submetidos a tratamento atual ou prévio com bifosfanatos, presença de osteonecrose na região maxilofacial e quando não foram submetidos à radioterapia nos maxilares. (22,23)

Figura 3 – Fotografia intraoral inicial mostrando eritema de partes moles, edema e osso necrótico exposto ao redor do implante dentário.

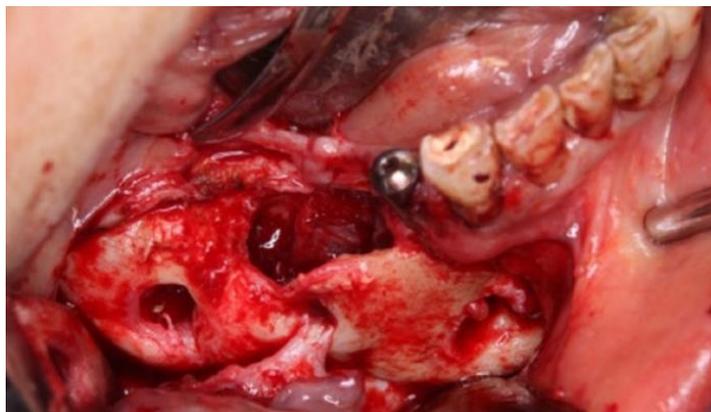


Fonte: Kim, 2019 <sup>43</sup>

As características anatômicas e fisiológicas possuem influência quanto a predominância de localização nos maxilares, sendo a mandíbula de maior recorrência (65%), na maxila (26%) e em ambos (9%). Além disso, na fase inicial não possui sinais clínicos e, em estágios mais avançados, apresentam rugosidades em tecido mole em volta do osso necrótico, infecção secundária, dor intensa, áreas de parestesia e ulcerações na mucosa com exposição da área subjacente. Apesar de não possuir evidências comprovadas, a maior hipótese quanto a causa da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfanatos é através da interação entre a redução da remodelação óssea, trauma local, infecção, hipovascularização e efeito dos bifosfanatos nos osteoclastos. (23,24)

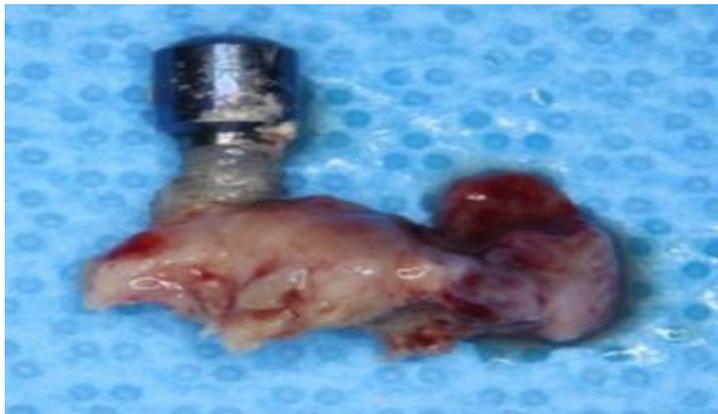
Os cuidados odontológicos são muito importantes na redução da incidência da osteonecrose dos maxilares, principalmente na escolha de procedimentos clínicos. Apesar da dificuldade em controlar esta patologia, os cirurgiões-dentistas podem criar estratégias para reduzir ou melhorar as manifestações clínicas, dependendo da indicação, com antissépticos bucais, antibioticoterapia sistêmica, curetagem e ressecção óssea, como a sequestrectomia com a remoção do osso necrosado (Figura 4 e 5). Associada a essas estratégias odontológicas, a terapia medicamentosa de teriparatida tem sido muito estudada e utilizada. (25,26)

Figura 4 – Fotografia intraoperatória da sequestrectomia.



Fonte: Zushi, 2017 <sup>34</sup>

Figura 5 – Remoção do implante dentário com amostra do osso necrótico.

Fonte: Zushi, 2017<sup>34</sup>

## 2.4 Teriparatida

Sendo um hormônio da paratireoide humana recombinante de 34 aminoácidos, a teriparatida teve sua apresentação farmacêutica baseada na síntese de DNA recombinante. Seu efeito anabólico estimula a formação óssea osteoblástica e melhora a qualidade e quantidade óssea. Com isso há uma restauração da microarquitetura óssea, possibilitando a redução do processo de osteoporose grave. Ademais, sua ação é distinta dos fármacos disponíveis atualmente, sendo uma nova perspectiva com base na formação do tecido ósseo. A administração farmacológica recomendada pelo fabricante da teriparatida é de forma injetável, via subcutânea, na dose de 20 µm/dia por, no máximo, 2 anos. (27-29)

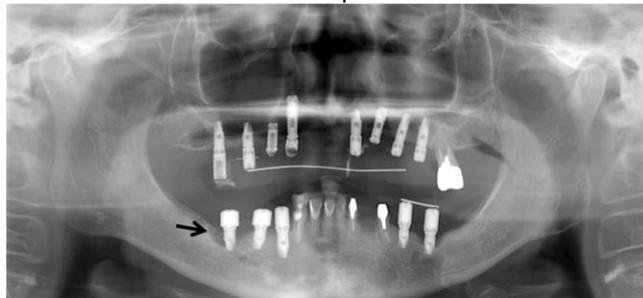
A teriparatida possui o mecanismo de ação relacionado com afinidade ao receptor de proteína G dos osteoblastos, estimulando a ação dos mesmos e aumentando a formação de osso novo. Existem evidências de que este estímulo ocorra através da inibição da apoptose dessas células ou por estímulo à maturação de pré-osteoblastos a osteoblastos, aumentando sua concentração celular. (30-32)

Estudos comprovaram a afinidade da teriparatida com células osteoblásticas em razão dos níveis de osteocalcina (OCN) local, sendo ela uma proteína produzida e secretada pelos osteoblastos, células diferenciadas responsáveis pela síntese e mineralização da matriz óssea. Por isso, elas fazem parte da formação óssea durante o desenvolvimento do esqueleto e regeneração periódica ao longo da vida. A OCN possui alta afinidade à matriz de hidroxiapatita óssea, sendo importante marcador da taxa de remodelação óssea. (33)

## 2.5 Teriparatida na Odontologia

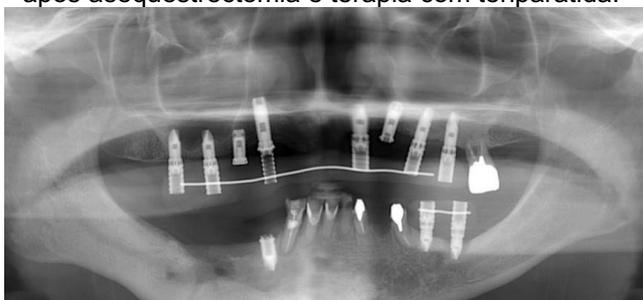
A teriparatida em razão do seu mecanismo de ação, diferente dos bifosfanatos, passou a ser pensada em uma possibilidade de controle, não somente da osteoporose, mas também da osteonecrose já instalada. Nesse sentido, alguns autores passaram a estudá-la como droga terapêutica para a Odontologia. Como por exemplo, ao redor do implante instalado antes e após a terapia medicamentosa com teriparatida (Figura 6 e 7). (34)

Figura 6 - Radiografia panorâmica mostrando acentuada reabsorção óssea alveolar ao redor do implante dentário substituindo o primeiro molar inferior direito (seta).



Fonte: Zushi, 2017<sup>34</sup>

Figura 7 - Radiografia panorâmica mostrando a mesma região da Figura 4, 16 meses após a sequestrectomia e terapia com teriparatida.



Fonte: Zushi, 2017<sup>34</sup>

A discrepância entre os mecanismos de ação se dá principalmente pelas células alvo, uma vez que os bifosfanatos atuam inibindo a atividade osteoclástica como forma de controle de densidade óssea, a teriparatida age estimulando a neoformação por meio do estímulo de células osteoblásticas. Tal renovação celular auxilia, também, em seu uso para terapia adjuvante da osteonecrose dos maxilares. A teriparatida como forma de tratamento costuma ser utilizada após quadros de desafios de regeneração óssea em pacientes comprometidos, como substituta temporária aos bifosfanatos, podendo ter seus efeitos percebidos após quatro meses pelo aumento da densidade óssea. (35)

A administração de teriparatida pode melhorar cicatrização de fraturas e cirurgias periodontais. Além disso, há tendência de efeitos anabólicos sobre o novo contato osso-implante, melhorando a microarquitetura e agindo nos déficits ósseos alveolares. Na osteoporose, a teriparatida é eficaz na redução do risco de fratura na osteoporose pós-menopausa e aumentou a densidade mineral óssea em casos de osteoporose induzida por glicocorticoides. Logo, é necessário investigar sobre a indicação e grupo específico que terá maior benefício com a terapia com teriparatida. (36,37)

O tratamento farmacológico de osteoporose tem influência na rotina clínica de Periodontia e Implantodontia. A vitamina D também possui um papel importante na regeneração óssea, com a cicatrização de fraturas e estabilidade secundária do implante dentário. Com isso, a associação de teriparatida com a concentração sérica ideal de vitamina D, maximiza o resultado terapêutico em casos de periodontites e instalação de implantes. Ademais, a suplementação com cálcio e vitamina D pode prevenir a exacerbação da osteoporose, podendo ser de terapêutica continuada, mesmo após o limite de administração da teriparatida. (7,38)

A teriparatida está sendo explorada para regeneração óssea alveolar na osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação. Os biomarcadores ósseos são usados para indicar formação e reabsorção óssea. O biomarcador ósseo CTX



avalia a reabsorção óssea, analisando fragmentos de telopeptídeos carboxiterminais de colágeno tipo I, resultado da ação dos osteoclastos na matriz óssea. As moléculas de interligação formadora de reticulação, pirrolidina e desoxipirrolidina são marcadores com melhor correlação histomorfológica com as alterações da remodelação que ocorre nos ossos. Quando comparado a densitometria óssea, o exame de obtenção do CTX é mais fácil e confortável para o paciente, sem necessidade de exposição à radiação ionizante. Com a terapia farmacêutica de teriparatida, os níveis de CTX foram reduzidos. (39,40)

Atualmente, não há padrão de tratamento para a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfanatos, porém a teriparatida é a medicação que pode ser uma solução promissora. Em dois anos de terapia medicamentosa, o esqueleto repara os microdanos acumulados e recuperando totalmente a estrutura óssea, preservando a anatomia, estética e função total. Entretanto, estudos têm sido realizados para avaliar o tempo de uso e dosagem apropriada a partir da indicação e necessidade de cada paciente, visando um planejamento individualizado e eficaz. (41,42,5)

A terapia medicamentosa com teriparatida não é recomendada para pacientes que possuem distúrbios hipercalcêmicos, osteossarcoma, doença óssea metastática, doença óssea de Paget, gravidez ou radioterapia anterior no esqueleto ou tecidos moles nos quais há exposição óssea. Além de ser uma droga com alto custo no mercado, sua limitação principal é a administração diária com auto-injeções subcutâneas, sendo difícil a manipulação por idosos ou não praticantes de outros medicamentos injetáveis. Ademais, de acordo com as instruções do fabricante para este medicamento, o período de segurança para terapia de teriparatida é estritamente limitado até 2 anos ao longo de toda a vida. (8)

### 3. Resultados e Discussão

Desordens metabólicas ósseas são importantes desafios para condutas odontológicas que estão diretamente relacionadas com esses tecidos mineralizados. Uma das patologias mais comuns encontradas em nossa sociedade é a osteoporose que, durante muitos anos, foi tratada exclusivamente com bifosfanatos.<sup>25</sup> No entanto, Silverman e Nasser<sup>37</sup> propõem novos paradigmas para a terapia de controle sobre a perda de massa óssea por meio da teriparatida. A medicação mostrou-se eficiente na redução do risco de fratura na osteoporose pós-menopausa, além de resolver os déficits ósseos alveolares e acelerar a cicatrização óssea na periodontite crônica grave.

De modo semelhante, Narongroeknawin et al<sup>35</sup> observou que a nova medicação obteve efeito anabólico, através da diferenciação e aumento da atividade osteoblástica, promovendo a cicatrização óssea alveolar. É válido destacar que o uso da teriparatida foi acompanhado pela descontinuidade dos bifosfanatos nesse grupo de pacientes, bem como houve a necessidade de procedimentos cirúrgicos para desbridamento da região e uso de enxertos e membranas para reabilitação.

Kim et al<sup>5</sup> observou em seu estudo que a colocação de implante dentário e enxerto ósseo relacionado tem sido considerado como fator de risco para osteonecrose de maxilares associado ao uso de bifosfanatos. Entretanto, estudos demonstraram que baixa dosagem de bifosfanatos não comprometem o tratamento com implantes, sendo a interrupção da administração do medicamento variável de acordo com a condição clínica de cada paciente.<sup>44</sup>

Apesar da literatura indicar que baixas dosagens de bifosfanatos demonstram-se seguras para a Implantodontia, uma série de casos relatam a



associação dessa classe medicamentosa com a osteonecrose dos maxilares. No relato de caso de Tsai et al<sup>41</sup>, a paciente estava com uma fístula dolorosa 6 meses após a instalação de implantes dentários e foi diagnosticada com osteonecrose da mandíbula associada a bifosfanatos, já que fazia uso de alendronato há 4 anos, semanalmente. A paciente foi submetida à sequestrectomia do osso necrótico e prescrito antibióticos orais e irrigação oral com iodo. Após esses procedimentos, houve uma piora do quadro clínico e iniciou-se a terapia anabolizante com teriparatida, que mostrou resolução completa da região necrótica após 10 meses. Atualmente, não há padrão de tratamento para esse tipo de osteonecrose, porém a teriparatida pode ser uma opção promissora.

Seguindo a mesma linha de estudo, no relato de caso de Doh et al<sup>8</sup>, a paciente também foi diagnosticada com osteonecrose da mandíbula associada ao uso de alendronato para osteoporose, após a instalação de implante dentário. Após 4 meses de terapia com teriparatida, foi realizada a sequestrectomia e remoção do implante. A medicação foi encerrada com 6 meses após o tratamento inicial e, na última visita periódica com 20 meses, a ferida cirúrgica estava completamente cicatrizada e as condições ósseas alveolares estavam estáveis. Logo, mesmo com certas limitações quanto ao uso da teriparatida, há um interesse crescente na terapia medicamentosa para pacientes que possuem a condição de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfanatos.

No estudo de Zushi et al<sup>34</sup>, a paciente também recebeu o diagnóstico de osteoporose, fazia uso de alendronato e desenvolveu osteonecrose na mandíbula ao redor dos implantes dentários. Embora os bifosfanatos tendam a se acumular nos locais de remodelação óssea ativa, como os maxilares, o trauma cirúrgico no osso alveolar, durante a cirurgia de implante, pode ter estimulado ainda mais o acúmulo pós-operatório da droga no local do implante. A sequestrectomia foi realizada 5 meses após o início da administração de teriparatida, a terapia foi mantida diariamente por 2 anos e houve nova formação óssea em 16 meses. Ademais, foi citado a importância da tomografia computadorizada para auxiliar no acompanhamento da recuperação completa no defeito ósseo na mandíbula, após o uso da teriparatida.

Já no relato de caso de Sarmiento<sup>42</sup>, não foi necessário realizar sequestrectomia, mesmo a paciente fazendo uso de alendronato há 4 anos e possuindo fístula dolorosa na mandíbula. Posteriormente, foi realizada a instalação do implante e, com isso, o desenvolvimento de celulite na sínfise mandibular com osteonecrose local. Foi iniciada a antibioticoterapia para tratamento da osteomielite e troca do bifosfanatos pela teriparatida. Após 5 meses, não houve evidências de qualquer patologia e, em 2 anos, a administração da teriparatida foi cessada. Demonstra-se o potencial da teriparatida mesmo sem a associação cirúrgica em alguns casos, desde que o acompanhamento do paciente seja realizado.

No estudo de Kim et al<sup>38</sup>, ao contrário dos casos anteriores, a teriparatida foi administrada semanalmente para que os profissionais da saúde, tanto o médico quanto o dentista, pudessem avaliar o progresso da paciente, que possuía osteoporose e osteonecrose da mandíbula. Além disso, há a vantagem de reduzir os efeitos colaterais e desconforto devido à injeção subcutânea. As evidências clínicas da paciente eram de dor e secreção purulenta na região de implante dentário. Com isso, foi substituído uso de risedronato por teriparatida, sem intervenção cirúrgica e uso por 8 meses do anabólico ósseo, logo, havendo a cicatrização e consolidação óssea. A partir disso, é colocado em discussão futuros estudos para o tratamento



com teriparatida uma vez na semana, reduzindo a dosagem e duração do uso dela, visando o mesmo objetivo do administrado comumente.

Visando o contexto específico da odontologia, Kuchler et al<sup>36</sup> utilizou a teriparatida para avaliar o desempenho no processo de osteointegração de implantes dentários. Os dados histomorfométricos da pesquisa sugerem que, para finalidade da Implantodontia, nove semanas de tratamento fornecem resultados satisfatórios, lembrando que também é importante avaliar a necessidade individual de cada paciente. Gruber<sup>7</sup> elucida, ainda, o uso da teriparatida no contexto da periodontia, reforçando o potencial positivo do medicamento no processo de regeneração óssea.

Objetivando maximizar os resultados da terapêutica com teriparatida, podemos pensar em sua associação com a suplementação de vitamina D e cálcio. A vitamina D melhora a mineralização óssea e a imunidade do paciente, sendo importante atingir concentrações séricas ideais da medicação. A suplementação com cálcio tem efeito preventivo para perda dentária, por influenciar a estruturação óssea. Gruber<sup>7</sup> observou a importância dessa suplementação nos pacientes e sugeriu o uso em conjunto com a teriparatida. Kuchler et al<sup>36</sup> confirmaram o potencial da associação de vitamina D, cálcio e teriparatida no tratamento de pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a bifosfanatos. O estudo observou melhora de moderada à acentuada dos pacientes, demonstrando a resolução de defeitos ósseos alveolares e cicatrização acelerada.

Na regeneração óssea alveolar, o estudo de Agnihotri e Gaur<sup>40</sup> evidencia que a teriparatida está sendo, cada vez mais, explorada. As pesquisas usadas foram realizadas em humanos e em animais, e em ambos foi evidente o efeito osteoanabólico da teriparatida referente a vários biomarcadores de formação óssea, com a melhora da microestrutura do osso, aumento do volume, espessura trabecular e porosidade melhoradas. Apesar da teriparatida ser um agente anabólico ósseo promissor para a regeneração óssea alveolar, ainda é necessário verificar os efeitos adversos em populações maiores com defeitos ósseos orais e avaliar a possibilidade de mudar a região em que se concentrará a atividade metabólica do osso.

Dessa maneira, a presente revisão tem como principal limitação os dados primários que foram resgatados. Todos os artigos que utilizaram a teriparatida como intervenção reforçam a impossibilidade de generalização de seus resultados e elucidam a necessidade de estudos com amostras maiores e mais diversificadas.<sup>34,35,38,40</sup>

#### 4. Conclusão

A partir dos dados encontrados na literatura atual, percebe-se que a teriparatida é uma droga promissora para uso no contexto odontológico, principalmente na implantodontia, oferecendo melhora no crescimento ósseo pelo estímulo de osteoblastos. Ademais, pode ser pensada como terapia a pacientes que apresentem osteonecrose de maxilares induzida por medicamentos, uma vez que o mecanismo de ação da nova droga estimula a neoformação óssea.

Todavia, é importante lembrar que o uso da teriparatida ainda é limitado em razão do alto custo e seus resultados ainda não poderem ser totalmente generalizados. Novos estudos, principalmente de caráter clínico e randomizado devem ser realizados para validação de sua eficácia e segurança.



## Referências

1. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck*. 2011 Sep;33(9):1366-71.
2. Sigua-Rodriguez EA, da Costa Ribeiro R, de Brito AC, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *Int J Dent*. 2014;2014:192320
3. Rollason V, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2(2):CD008455.
4. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*. 2020 Dec;141:115676.
5. Kim JW, Kwak MK, Han JJ, Lee ST, Kim HY, Kim SH, et al. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2021 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab*. 2021 Nov;28(4):279-296.
6. Sennerby L, Roos J. Surgical determinants of clinical success of osseointegrated oral implants: a review of the literature. *Int J Prosthodont*. 1998 Sep-Oct;11(5):408-20.
7. Gruber R. Auswirkungen der pharmakologischen Osteoporosetherapie in der Zahnheilkunde. *J für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2013 Jan;6(1):12-15.
8. Doh RM, Park HJ, Rhee Y, Kim HS, Huh J, Park W. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Implant Dent*. 2015 Apr;24(2):222-6.
9. Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head & Neck*. 2010;33(9): 1366–1371.
10. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med*. 2010 Dec;363(25):2473-4.
11. Ortega E, Mourelo J, Castro J, Valiño J, Ferrera M. Treatment with dental implants after extraction. *BJIHS*. 2020 Mar;2(3):49-63.
12. Rauber S. Osseodensificação em Implantes dentários: uma revisão de literatura. *J. Implantol. Health Sci*. 2019 Set;1(4):55-68.
13. Bispo L, Shitsuka C. Uso de implantes angulados na reabilitação oral: planejamento reverso. *Rev Odontol*. 2017 Mai;29(2):174-183.



14. Rodrigues M, Costa A, Dietrich L. Immediate load unit implants: possibility of oral and aesthetic rehabilitation – literature review. RSD. 2021 Aug;10(11):e237101119546.
15. Ottesen C, Andersen S, Jensen S, Kofod T, Gotfredsen K. Medication-related osteonecrosis of the jaw and successful implant treatment in a patient on high-dose antiresorptive medication: A case report. Clin Exp Dent Res. 2022;8(5):1059-1067.
16. Inoue M, Matsumoto C, Nakajima K, Kuroshima S, Sawase T. Alendronate/dexamethasone combination therapy worsens soft and hard tissue wound healing around implants in rat maxillae. Bone. 2021 Jul;148:115942.
17. Jung R, Al-Nawas B, Araujo M, Avila-Ortiz G, Barter S, Brodala N, et al. Group 1 ITI Consensus Report: The influence of implant length and design and medications on clinical and patient-reported outcomes, Clin. Oral Implants Res. 2018 Oct;29:69–77.
18. Brandão CM, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra AA Jr, Acúrcio Fde A. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. Cad Saude Publica. 2008;24 Suppl 4:s592-606.
19. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. J Clin Invest. 1996 Jun 15;97(12):2692-6.
20. Allen MR, Erickson AM, Wang X, Burr DB, Martin RB, Hazelwood SJ. Morphological assessment of basic multicellular unit resorption parameters in dogs shows additional mechanisms of bisphosphonate effects on bone. Calcif Tissue Int. 2010 Jan;86(1):67-71.
21. Sampaio FC, Veloso HHPV, Barbosa D do N. Bisphosphonates Mechanisms of Action and its Influence in the Endodontic Treatment Prognosis. Rev. Fac. Odontol. 2010 Jan-Apr;51(1):31-38.
22. Ferreira Junior CD, Casado PL, Barboza LSP. Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos na Odontologia. R. Periodontia. 2007 Dez;17(4):24-30.
23. Levin L, Laviv A, Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. J Am Dent Assoc. 2007 Sep;138(9):1218-20.
24. O'Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. J Oral Maxillofac Surg. 2012 Aug;70(8):1844-53.
25. Carvalho A, Mendes RA, Carvalho D, Carvalho JFC. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. Acta. Med. Port. 2008 Set;21(5):505-510.
26. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on



Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2008 Dec;139(12):1674-7.

27. Lindsay R, Krege JH, Marin F, Jin L, Stepan JJ. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int.* 2016 Aug;27(8):2395-410.

28. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.

29. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1999 Aug;104(4):439-46.

30. Oliveira JHA, Bracco OL, Kayath M, Guarniero R. Teriparatide (PTH[1-34]rh): a new perspective in the treatment of osteoporosis. *Acta Ortop Bras.* 2009 Aug;11(3).

31. Lindsay R, Nieves J, Henneman E, Shen V, Cosman F. Subcutaneous administration of the amino-terminal fragment of human parathyroid hormone- (1-34): kinetics and biochemical response in estrogenized osteoporotic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Dec;77(6):1535-9.

32. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid responsiveness in postmenopausal women with osteoporosis during treatment with parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):788-90.

33. Manolagas SC. Osteocalcin promotes bone mineralization but is not a hormone. *PLoS Genet.* 2020 Jun;16(6):e1008714.

34. Zushi Y, Takaoka K, Tamaoka J, Ueta M, Noguchi K, Kishimoto H. Treatment with teriparatide for advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: a case report. *Int J Implant Dent.* 2017 Dec;3(1):11.

35. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG Jr, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist.* 2010 Mar-Apr;30(2):77-82.

36. Kuchler U, Luvizuto ER, Tangl S, Watzek G, Gruber R. Short-term teriparatide delivery and osseointegration: a clinical feasibility study. *J Dent Res.* 2011 Aug;90(8):1001-6.

37. Silverman SL, Nasser K. Teriparatide update. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011 Aug;37(3):471-7, vii.

38. Kim KM, Park W, Oh SY, Kim HJ, Nam W, Lim SK, Rhee Y, Cha IH. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int.* 2014 May;25(5):1625-32.



39. Avolio G, Brandão C, Marcucci M, Alonso G. Use of the plasma CTX for assessing the bone activity of the mandible among osteopenic and osteoporotic patients. *Braz Oral Res.* 2010 Apr-Jun;24(2):250-5.
40. Agnihotri R, Gaur S. Applications of teriparatide for alveolar bone regeneration: A systematic review. *J Int Soc Prevent Communit Dent.* 2021;11:639-43.
41. Tsai KY, Huang CS, Huang GM, Yu CT. More on the resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2010 Mar;37(3):675; author reply 676.
42. Sarmiento L AK. Resolution without surgery of an advanced stage of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in a patient who could not suspend her treatment for osteoporosis. *Oral Oncol.* 2019 Dec;99:104318.
43. Kim JY, Park JH, Jung HD, Jung YS. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around the Dental Implant With a Once-Weekly Teriparatide: A Case Report and Literature Review. *J Oral Implantol.* 2019 Oct;45(5):403-407.
44. Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, Tan H, Zavras A, Laskarides C, Calingaert B, Anthony MS. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Aug;21(8):810-7.