

Zanivan DS; Botelho MB. Manutenção de saúde das estruturas maxilomandibulares com reposição de hormônios bioidênticos desenvolvidos por nanotecnologia brasileira. Relato de caso. In Propriedades e Aplicações dos Biomateriais, Editores Carlos Nelson Elias, Ana Karine Rocha de Andrade Nattrodt e Roberto Hirsch Monteiro. Edição digital 2022. *definir pela organização ISBN XXX, DOI YYY e pág.*

MANUTENÇÃO DE SAÚDE DAS ESTRUTURAS MAXILOMANDIBULARES COM REPOSIÇÃO DE HORMÔNIOS BIOIDÊNTICOS DESENVOLVIDOS POR NANOTECNOLOGIA BRASILEIRA. RELATO DE CASO.

Dênis de Souza Zanivan,
Faculdade do Centro Oeste Paulista, e-mail: zanivan@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-4399-2615
Marco Antonio Botelho,
Faculdade do Centro Oeste Paulista, e-mail: marcobotelho@pq.cnpq.br
ORCID: 0000-0001-5269-9966

RESUMO

A perda óssea nas estruturas maxilomandibulares é comum em idade avançada, estando relacionada, dentre vários fatores, à deficiência hormonal, podendo ser mais intensa em pacientes submetidos à Tratamento Radioterápico e Quimioterápico (TRQ). A menopausa é uma condição caracterizada pela diminuição da síntese dos hormônios esteróides havendo estreita correlação com patologias ósseas, sobretudo em mulheres idosas. O TRQ pode levar à piora nas condições hormonais das pacientes e impactar na saúde da cavidade oral ocasionando diversos problemas como a diminuição no fluxo sanguíneo e salivar e diminuição da massa óssea. O TRQ afeta sobremodo a produção dos hormônios esteróides e a queda hormonal é responsável por manifestações clínicas nos tecidos que possuem receptores para esses hormônios, como o tecido ósseo e gengival. O objetivo do presente estudo foi avaliar a evolução clínica, radiográfica e dos exames séricos sanguíneos de uma paciente idosa, que se encontrava em um período de dois anos pós-TRQ, desdentada total e usuária de prótese fixa sobre implantes, que reclamava de dores articulares, sobretudo nas Articulações Temporomandibulares (ATM) e Distúrbios Intestinais Recorrentes (DIR). Neste estudo a paciente recebeu, por um período de 14 meses, a reposição com hormônios esteroidais bioidênticos desenvolvidos por nanotecnologia nacional. Estes hormônios foram levados à corrente sanguínea, via transdérmica, por meio de um veículo nanoestruturado desenvolvido no Brasil a partir de lipossomas de oxigênio (lipO2). A paciente recebeu acompanhamento clínico, radiológico e laboratorial. Resultados: clinicamente foi observado que ocorreu involução dos sintomas de ardência de mucosa oral e diminuição dos sintomas dolorosos em ATMs, bem como descrição de melhorias em seu quadro de saúde geral com desaparecimento das DIR. Radiograficamente, observou-se manutenção da qualidade e densidade ósseas. Os exames séricos mostraram a recuperação dos níveis sanguíneos hormonais para patamares ideais. Conclusão: este estudo mostrou que as condições de saúde oral e geral podem ser beneficiadas com a terapia de reposição com hormônios bioidênticos desenvolvido por nanotecnologia, havendo a possibilidade de maiores estudos desta terapia em outras áreas da saúde humana.

Palavras-chaves: *Perda óssea. Menopausa. Marcadores tumorais. Hormônios bioidênticos. Nanotecnologia.*

Introdução

A perda óssea em idade avançada é um risco substancial à qualidade de vida e saúde. A osteoporose é uma das doenças mais comuns relacionadas à idade do paciente afetando sobretudo mulheres em estado de menopausa, devido à diminuição dos níveis hormonais implicar diretamente na diminuição de densidade óssea¹ e perda de resistência da microestrutura óssea². Esta condição é importante às estruturas maxilomandibulares (EMM) pois, o sucesso ou fracasso a longo prazo dos implantes está relacionado à manutenção de massa óssea³. Os níveis séricos dos hormônios esteróides e tireoidianos⁴ são determinantes na formação e manutenção do tecido ósseo. Estudos prévios^{1,2} identificaram que pacientes, sobretudo idosos, submetidos a Tratamento Radioterápico e Quimioterápico (TRQ) tem comprometimentos na microcirculação sanguínea intraóssea que, somados à diminuição dos níveis hormonais podem ser fatores determinantes no estabelecimento de osteoporose^{1,2}, que podem levar implicar diretamente no quadro de perda óssea periimplantar⁵.

Ação da Homocisteína sobre Osteoblastos e Osteoclastos

Um dos fatores de risco determinante no estabelecimento de perdas ósseas nas EMM são as altas concentrações de Homocisteína (HC), considerada por Van Meurs et al 2004⁶ e McLean et al, 2004⁷ como marcador inflamatório e fator de risco para o desenvolvimento de patologias ósseas. O estímulo para os osteoblastos (OB) iniciarem a produção da matriz óssea pode ser avaliado pelo aumento da atividade de fosfatase alcalina (FA) e secreção de peptídeos N terminais pró-colágeno I (PTPC) e formação da matriz mineralizada. FA, PTPC e a osteocalcina são produzidos nas diferentes fases da formação óssea⁸ representando os diferentes momentos das funções dos OB na formação óssea⁹. FA é um marcador que aparece no início da fase proliferativa dos OB, normalmente em torno de 1 a 12 dias; PTPCs caracterizam a fase de maturação da matriz osteoblástica, sendo seus níveis plasmáticos maiores por volta de 12 a 20 dias do início da ação dos OB. Osteocalcina é um marcador que tem seus níveis elevados durante a fase de mineralização da matriz óssea, ou seja, no final do ciclo de mineralização, a partir dos 20 dias. Estes marcadores refletem as diferentes fases: proliferativa, maturação e mineralização, respectivamente, pelo estímulo dos OB^{10,11}.

Altos níveis de HC podem ocasionar redução de resistência óssea à compressão axial próximo nas epífises femurais, devido à acentuada perda de osso trabecular podendo acarretar fraturas nestas regiões^{12,13}. Hermann et al 2007¹³, realizaram pesquisa sobre a ação da HC sobre a atividade dos OB, em seu estudo coletaram OB humanos primários de oito diferentes doadores, para realização de testes, *in vitro*, os quais foram repetidos oito vezes, para conferir alta confiabilidade estatística em sua pesquisa. Os autores¹³ analisaram a influência das concentrações plasmáticas de HC sobre a atividade dos OB *in vitro* demonstrando que a HC, em concentrações plasmáticas baixas, parece participar na ativação dos OB, entretanto, em concentrações plasmáticas elevadas ocorre a supressão do estímulo aos OB. Em outro trabalho, Hermann et al 2008¹⁴, relacionaram altas concentrações de HC com deficiências de vitamina B6, B12, folatos e função renal anormal¹¹.

Em idosos, elevados níveis plasmáticos de HC, estão relacionados à deficiência de vitamina B12²⁴ e déficit de função renal¹¹ indicando redução na capacidade de metilação da HC. A deficiência de vitamina B leva à supressão da atividade dos OB e estimula a atividade de osteocalcina na fase de mineralização óssea, o que leva ao aumento da HC¹⁴, que por sua vez estimula a ação dos osteoclastos (OC) levando à reabsorção óssea^{8,12,13}. Além disto, altas concentrações de HC são consideradas fator de risco para o desenvolvimento de periodontopatias¹⁴.

Tratamento Radioterápico e Quimioterápico (TRQ) e a Formação Óssea

A qualidade de vida pós-TRQ pode diminuir em consequência dos efeitos ionizantes empregados para impedir a replicação das células tumorais e seus efeitos sobre a microcirculação local¹⁵. A radioterapia realizada em regiões de intestino interfere na homeostase intestinal afetando a produção de hormônios e neurotransmissores¹⁶, afetando a qualidade de tecido ósseo, mesmo a distância da região tratada^{17,18}. Do mesmo modo a terapia com drogas quimioterápicas podem interferir na síntese hormonal. Os telômeros são estruturas de proteção dos cromossomos, essenciais no controle da divisão celular e os hormônios sexuais aumentam a atividade da telomerase, enzima que protege os telômeros de serem danificados¹⁹. Segundo Calado et al (2009)²⁰ a testosterona (T) aumenta a atividade da telomerase em células hematopoiéticas primárias humanas e os receptores de estrogênio mediam a ativação da enzima telomerase, exercendo efeito semelhante da T sobre a atividade enzimática da telomerase. Alguns quimioterápicos atuam impedindo a secreção de telomerase. O tamoxifeno inibe os efeitos do estradiol (E₂) e da T sobre a telomerase. Letrozol é inibidor da aromatase e age bloqueando os efeitos dos hormônios esteróides sobre a telomerase, impedindo a replicação celular, não apenas nas células tumorais, mas em todas as demais células do organismo^{19,20}. Não obstante a importância da quimioterapia, seus efeitos podem ser deletérios sobre os níveis hormonais e a ocorrência de perda óssea e inflamação periodontal são condições patológicas diretamente associadas à diminuição dos hormônios tireoidianos⁴ e esteroidais^{15,21,22}, sobretudo em mulheres menopausadas submetidas à TRQ¹⁸.

A osteoporose é uma condição caracterizada pelo desbalanço de produção de OB e OC e a produção e sinalização destas células dependem dos níveis hormonais¹³. Uma queda brusca na produção hormonal endógena afeta diretamente a produção da matriz mineralizada óssea^{1,15,21,22} e interfere no balanço celular entre OB e OC¹³. A Lei Federal No. 9965/2000²³ corrobora a prerrogativa de prescrição de esteróides por cirurgiões-dentistas (CD), viabilizando possibilidades terapêuticas para o tratamento das condições ósseas patológicas que afetam as estruturas maxilomandibulares. Estudos recentes na área da nanotecnologia demonstraram a eficácia e segurança do uso transdérmico de T e E₂ bioidênticos para mulheres na pós-menopausa natural ou que sofreram menopausa induzida por cirurgia, gerando uma vida mais saudável¹⁹. Em outro estudo, Botelho et al (2012)²² avaliaram os efeitos comparativos da terapia com estrogênio transdérmico associado à progesterona bioidêntica e verificaram que a progesterona não interferiu nos resultados quando comparada com os estrogênios isoladamente, mostrando que a reposição de hormônios bioidênticos realizada por veículo transdérmico com lipossomas de oxigênio (lipO2) nanoestruturados é eficaz sem gerar efeitos adversos no metabolismo da glicose²². Baseado nestas pesquisas, o presente estudo teve por objetivo o relato de caso de tratamento odontológico com reposição hormonal nanoestruturada em paciente idosa, com prótese implantossuportada em mandíbula, submetida à remoção cirúrgica de tumor coloretal e TRQ e, que veio a desenvolver diversas patologias, em cavidade bucal e em seu estado de saúde geral.

Relato de Caso

Paciente idosa do sexo feminino, com protocolo de seis implantes em mandíbula instalados a 20 anos, foi submetida aos 79 anos de idade à remoção cirúrgica de um pólipó retal, diagnosticado em exame histopatológico como tumor coloretal (carcinoma escamoso) e em seguida submetida ao tratamento de TRQ. A paciente possuía prótese implantossuportada em mandíbula, realizada a quase 20 anos e em consulta de revisão em 2021 foi observado depósito de tártaros abaixo da prótese implantossuportada. A paciente mencionou sintomas de secura e ardência em mucosa oral e língua, sinais indicativos de

perda de lubrificação da mucosa oral. A paciente também relatou sentir dores articulares nas articulações temporomandibulares (ATMs) e dos membros inferiores. A paciente desenvolveu Distúrbios Intestinais Recorrentes (DIR) após o TRQ, apresentando acentuada perda de peso, com sinais de senectude, perda de memória e depressão. Após exame de sangue para levantamento dos marcadores inflamatórios e níveis séricos hormonais, foi apresentado pelo seu CD um diagnóstico de queda acentuada dos hormônios esteroidais e tireoidianos, situação característica de menopausa avançada e hipotireoidismo⁴.

Pelo histórico de tratamento de tumor e TRQ, foi avaliado o marcador CA 125, que é uma glicoproteína de alto peso molecular, considerado um bom preditor para avaliação de tumores ovarianos, apesar da baixa prevalência^{24,25}. Sua elevação, em geral, pode ocorrer de 2 a 12 meses antes de qualquer evidência clínica de tumores. O CA 125 também pode se elevar em situações clínicas de cirrose, cistos de ovário, endometriose, hepatite e pancreatites, com sensibilidade em torno de 50% no estágio clínico I²⁴. Também foi solicitado o marcador tumoral CA 19.9 ou antígeno de Lewis que se trata de um antígeno carboidrato da superfície de células cancerosas podendo ser detectado por penetrar na corrente sanguínea. Seu valor normal de referência é 37 U/mL²⁵. Este marcador tumoral é indicado no auxílio ao estadiamento e à monitoração de tratamento em primeira escolha de câncer de pâncreas e trato biliar e, em segunda escolha, no câncer colorretal^{26,27}. Esses marcadores são úteis para o manejo clínico dos pacientes com histórico de câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico.

O primeiro exame sérico da paciente mostrou elevados níveis de fibrinogênio em 303 mg/dL, insulina em 21 µUI/mL, hemoglobina glicolisada em 5,5% e HDL em 38 mg/dL. O nível de Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG) estava em 26 nmol/L no primeiro exame sérico (out/2020). A SHBG é produzida no fígado possuindo grande afinidade à testosterona e pouca afinidade ao E₂²⁸ e esta dosagem sérica apresentada pela paciente assemelha-se a um conjunto de fatores que podem implicar elevado risco para doenças cardiovasculares²⁸, sobretudo em pacientes menopausadas²². Como a insulina é um importante fator regulador de SHBG seus elevados níveis podem significar resistência insulínica se destacando entre os fatores predisponentes a presença de obesidade, altos níveis de triglicérides, HDL reduzido e resistência insulínica²⁸. Os níveis dos hormônios tireoidianos estavam baixos e o TSH em 5,44 µUI/mL. O nível sérico da Triiodotironina (T₃) estava em 0,32ng/mL, bem abaixo do mínimo para o primeiro quartil que é de 0,60 ng/ml e a tiroxina (T₄) estava inicialmente em 4,40 ng/mL, abaixo do mínimo de referência para a idade adulta (4,5 a 12,3 ng/mL), condição esta que caracteriza hipotireoidismo subclínico⁴. Esta condição subclínica é muitas vezes imperceptível e pode causar a baixa no metabolismo corporal, além disso, os hormônios tireoidianos são responsáveis pela manutenção da temperatura basal, com vários outros benefícios, dentre eles a proteção contra problemas periodontais⁴, daí a importância em manutenção de bons níveis séricos para estes hormônios.

Os níveis séricos de E₂ estavam abaixo de 10 pg/mL, indicando o estado de menopausa. Todos os hormônios esteróides estavam abaixo dos níveis séricos ideais para a idade. Botelho et al (2015)²¹ mostrou em seus estudos que esta condição de déficit hormonal acentuado prejudica a densidade óssea, sobretudo para a manutenção da qualidade do tecido ósseo²² nas EMM. Com intuito de prevenir a perda óssea ao redor dos implantes instalados em mandíbula, foi decidido pela reposição de hormônios bioidênticos conforme prévios estudos^{21,22,29}. O tratamento de RHBTN teve início em janeiro de 2021, sendo instituído a reposição diária dos hormônios esteróides e tireoidianos que se encontravam em baixos níveis séricos. O tratamento de RHBTN compreendeu inicialmente a reposição via

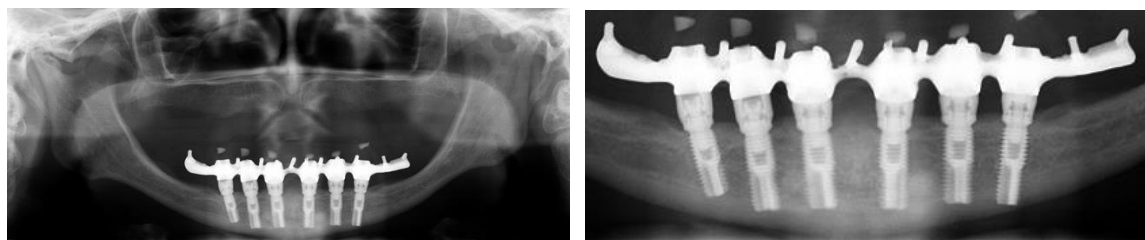
transdérmica dos hormônios T 100mg/g, progesterona 80 mg/g, E₂ 5 mg/g, estriol 10mg/g, Triiodotironina (T₃) 5mcg, tiroxina (T₄) 10mcg e colecalciferol (D₃) 40.000UI. Além destes hormônios a paciente fez suplementação diária com retinol 3.000UI, vitamina K2 120mcg e vitamina B12 500mcg. Todos estes exames séricos obtidos ao longo do tratamento encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Tabela com os resultados dos exames séricos nos anos de 2020, 2021 e 2022

PARÂMETROS INICIAIS	OUT/2020	FEV/2021	JAN/2022	REFERÊNCIAS LAB
TRIGLICERÍDEOS (mg/dL)	112	98	86	Inf a 150
GLICOSE JEJUM (mg/dL)	102	98	100	60 a 99
COLESTEROL T (mg/dL)	154	132	148	Inf a 190
HDL (mg/dL)	38	42	42	Sup a 40
LDL (mg/dL)	74	86	84	Inf a 100*
CREATININA (mg/dL)	0,92	0,84	0,89	0,40 a 1,40
FERRITINA (mg/dL)	89,0	86,4	81,0	10 a 254
URÉIA (mg/dL)	36	34	38	15 a 45
ÁC ÚRICO (mg/dL)	5,6	5,6	5,8	1,5 a 6
MAGNÉSIO (mg/dL)	1,54	1,63	1,84	1,58 a 2,56
CÁLCIO (mg/dL)	9,4	9,6	9,4	8,8 a 11
ZINCO (ug/dL)	60,9	84,4	98,6	70,0 a 120,0
TGO (U/L)	19	16	17	Até 35
TGP (U/L)	16	15	13	Até 35
PCR US (mg/dL)	1,970	1,438	1,302	Até 1
FIBRINOGENIO (mg/dL)	303	212	185	200 a 393
HEM GLIC A1 TOTAL (%)	6,1	5,8	5,6	Inf a 7
INSULINA (μUI/mL)	21	19	12	3 a 25
HOMOCISTEÍNA (μmol/L)	15,40	13,40	12,20	4,44 a 13,56
CA 19-9 (U/mL)	16	13	8,4	Inf a 37
CA 125 (U/mL)	11	5,8	5,7	Inf a 35
TESTOSTERONA (ng/dL)	-10	304,52	642	10 a 82
S-DHEA (μg/dL)	18	23	34	7 a 177
17 B ESTRADIOL (pg/mL)	-10	38,6	42,0	Até 138
PTH (pg/mL)	42,0	38,0	36,0	15,0 a 65,0
PROGESTERONA (ng/ML)	0,12	0,84	1,61	Inf a 0,73
TSH (μUI/ML)	5,44	3,52	3,01	0,48 a 5,60
T3 (ng/mL)	0,32	0,73	0,84	0,60 a 1,81
T4 (ng/mL)	4,40	6,60	6,70	4,5 a 12,3
27 OH VIT D (ng/mL)	18	196	175	30 a 60
CORTISOL (mcg/dL)	8,4	12,7	10,7	5,3 a 22,4
SHBG (nmol/L)	26,3	29,4	32,6	23,2 a 159,1
CALCITONINA (pg/mL)	2,0	2,0	2,0	Inf a 5

*Risco intermediário

As evidencias científicas³ suportam o emprego da radiografia panorâmica (RP) como uma técnica simples e de baixo custo, que não envolve altas doses de radiação, e que permite a identificação da qualidade óssea das EMM e fácil visualização da densidade e altura óssea ao redor dos implantes bem como a visualização da camada endosteal do corpo mandibular. Neste estudo, foram comparadas duas RPs realizadas em intervalos acima de dois anos antes e depois do TRQ. Como demonstrado nas figuras 1A e 1B anteriormente à realização do tratamento (2013) e Figuras 2A e 2B posteriormente ao tratamento realizado (2022). O objetivo foi observar ocorrências de perda óssea na camada óssea ao redor das primeiras roscas de implantes, em paciente idosa submetida à TRQ.



Figuras 1A e 1B. Imagem convencional da radiografia panorâmica realizada em 2013 e ampliação da mesma. Utilizada como parâmetro de comparação anteriormente à realização do tratamento.



Figuras 2A e 2B. Imagem convencional da radiografia panorâmica realizada em 2022 e ampliação da mesma. Utilizada como parâmetro de comparação posteriormente à realização do tratamento.

Resultados

Este estudo realizou avaliação comparativa por meios clínico, radiológico e por níveis séricos de uma paciente idosa, que possuía prótese implantossuportada, tratada com remoção de tumor coloretal e submetida à TRQ alguns anos antes. Esta paciente realizou tratamento odontológico de rotina para manutenção de sua prótese implantossuportada e cuidados profiláticos orais, além de receber a reposição diária de hormônios bioidênticos, conforme a avaliação dos níveis hormonais, determinados previamente em exames séricos (Tabela 1). Clinicamente foi observado que o tratamento odontológico em conjunto ao tratamento de RHBTN levou à diminuição dos sintomas inicialmente descritos. Houve diminuição na formação de tártaros ao redor dos pilares dos implantes, na ardência e secura da mucosa oral e diminuição das dores relatadas em região de ATMs. Na avaliação radiográfica pela comparação das RP anos 2013 e ano 2022 observou-se a manutenção de altura e qualidade óssea, ao redor das primeiras roscas dos terços cervicais dos implantes, sem ocorrências de perdas ósseas peri-implantares (Figuras 1A, 1B, 1A e 2B).

O período completo de acompanhamento clínico da paciente compreendeu entre os meses de janeiro de 2021 a março de 2022 e os exames séricos foram realizados dentro deste intervalo de observação (Tabela 1). O TRQ foi realizado na paciente quatro anos antes da RP de 2022. Pela distância da localização da área tratada com TRQ e a cavidade oral, não houve influência ionizante sobre as estruturas maxilomandibulares, mesmo assim, a influência da terapia se dá como resultado das consequências sobre a saúde geral dos pacientes submetidos à TRQ, como problemas intestinais¹⁶, falta de apetite, perda de peso, imunossupressão¹⁷ e diminuição dos níveis hormonais¹⁸.

A reposição de D_3 40.000UI diária não foi considerada alta, haja vista corresponder a prescrição diária de 1mg/dia de colecalciferol, que é um hormônio esteróide erroneamente classificado como vitamina¹⁶. Sua reposição é de suma importância pois a maioria da população está em deficiência deste hormônio e seus efeitos sobre a imunidade, resposta inflamatória e densidade óssea são muito importantes²⁹. A manutenção de bons níveis séricos de D_3 é sobretudo importante para pacientes idosos, usuários de próteses implantossuportadas, pelos benefícios que a reposição de D_3 gera à promoção de saúde geral e aumento da resistência contra doenças como também para promoção de qualidade óssea periimplantar³⁰.

A paciente apresentou excelente evolução do quadro clínico inicial relatando aumento da salivação e diminuição do desconforto bucal que sentia com as ardências e secura bucal. Concomitante ao tratamento a paciente relatou diminuição das dores em articulações como joelhos e quadris. O tratamento de RHBTN continuou ininterruptamente durante os meses em que foram realizados os exames de sangue. Em janeiro de 2022 foi observado que a paciente obteve ganho de peso corporal de 14kg, alcançando 53 kg, tendo ocorrido, neste período, apenas um caso de DIR. Ao mesmo tempo foi observada gradual melhoria em sua cognição e memória, com menores eventos de esquecimentos. Os níveis

iniciais de hemoglobina glicada que eram de 6,1% declinaram em quatro meses resultando em 5,8% e em quatorze meses chegaram à 5,6%. Níveis ainda altos, porém, em diminuição constante e sem uso de nenhuma droga para diabetes. Parte deste benefício foi devido ao controle alimentar da idosa, que restringiu açúcares e carboidratos de sua dieta diária. Esta observação é muito importante e comprova que diabetes é uma condição patológica que pode ser controlada mediante adequada dieta e reposição hormonal bioidêntica.

Análise e Discussão

A análise pela RP, do período anterior e posterior ao TRQ mostrou que os níveis ósseos corticais foram mantidos sem o desenvolvimento de patologias periodontais. Não houve perda de altura óssea no terço cervical dos implantes instalados em mandíbula em comparação pela RP (Figuras 1 e 2). O desaparecimento da secura de mucosa oral e ardência em língua mostrou que os níveis de salivagem melhoraram e parte deste benefício foi devido à reposição de E_2 que é um hormônio esteróide responsável pela lubrificação em mucosas como a cavidade oral²². Em termos gerais, houve melhora cognitiva caracterizada clinicamente pela observação de autoconfiança e compreensão pela paciente de suas melhorias, tanto em cavidade oral quanto pelas descrições de menor índice de dores articulares, sobretudo nas ATMs. A paciente mostrou vitalidade e ânimo de vida com a continuidade da terapia e foi interessante observar o aumento de cognição em termos de avaliação de seu comportamento social, mais interativo com seu tratamento.

No primeiro exame sérico a homocisteína estava em 14,50 $\mu\text{mol/dL}$, insulina em 21 microUI/mL, e hemoglobina glicosilada em 6,1% caracterizando respectivamente, estado de risco cardiovascular, hiperinsulinemia e diabetes. Com o tratamento de RHBTN houve melhorias nos índices destes marcadores inflamatórios no segundo e terceiro exames séricos. A homocisteína diminuiu para 12,20 $\mu\text{mol/dL}$, insulina em 12 $\mu\text{UI/mL}$, e hemoglobina glicosilada em 5,5%, níveis ainda altos, porém em diminuição, o que se permite afirmar que o tratamento de RHBTN foi benéfico à saúde geral da paciente (Tabela 1). Fakih et al (2009)¹⁶ demonstraram a importância da suplementação com D_3 em pacientes com histórico de cânceres coloriais. A suplementação diária não ocasionou hipercalcemia, os níveis de cálcio se mantiveram estáveis durante todo o tempo do estudo, com leve variação. Sabe-se que o hormônio D_3 é responsável por depositar o cálcio no tecido ósseo e esta suplementação diária pode ter auxiliado na melhoria dos distúrbios intestinais que a paciente tinha no início do tratamento.

Um marcador inflamatório que mostrou importante redução foi o fibrinogênio, que inicialmente estava em 303 mg/mL e no terceiro exame sérico estava em 185 mg/mL. O fibrinogênio é uma glicoproteína plasmática sintetizada pelo fígado, que influencia na cascata de coagulação, resultando em aumento da formação de fibrina, sendo por isso, diretamente relacionado ao risco cardiovascular e formação de trombos. O aumento dos níveis dos hormônios esteróides, particularmente, testosterona e estradiol parecem ter colaborado com a diminuição do fibrinogênio por estimularem a diminuição da formação de trombina, o que diminui as chances de estados pré-trombóticos²². Conforme Botelho et al (2012)²² e Botelho *et al* (2015)²¹ o emprego dos hormônios bioidênticos nanoestruturados via transdérmica é um meio eficaz para a realização de reposição hormonal. Pela análise sérica no decorrer do tratamento notou-se gradual diminuição dos marcadores inflamatórios com o aumento dos níveis hormonais. Essa observação conferiu eficácia à via de reposição transdérmica realizada para os hormônios bioidênticos os quais possuem as mesmas funções orgânicas dos hormônios naturais do organismo^{21,22}.

Os níveis séricos de testosterona foram os que mais aumentaram, indo de níveis inferiores à 10 ng/dL (2020) para 642 ng/dL (2022). Este resultado é bem superior as referências medianas normalmente observadas, entretanto, o acompanhamento da paciente permitiu verificar a melhora em sua qualidade de vida, incluindo melhorias cognitivas e de memória. Estes fatos podem estar associados ao aumento dos níveis séricos de testosterona devido à sua capacidade de melhorar o fluxo sanguíneo hemato-encefálico¹⁵. A reposição dos hormônios tireoidianos, em idosos, é importante para a manutenção do metabolismo basal e para auxiliar na diminuição das patologias periodontais⁵. Os hormônios tireoidianos T₃ e T₄ foram repostos em doses baixas, consideradas fisiológicas e como resultado levaram ao pequeno aumento destes hormônios em níveis séricos (Tabela 1). Os resultados com estas dosagens iniciais mostraram que doses maiores podem ser empregados para se alcançar níveis séricos ideais para a idade, conforme os valores de referências usados para este estudo.

Em nosso estudo os marcadores tumorais CA 125 e 19-9, inicialmente em níveis baixos tiveram leve diminuição no intervalo de tratamento o que pode ser considerado um bom resultado, não se podendo extrapolar que este resultado seja esperado de ocorrer em outros casos devendo ser considerado a necessidade de maiores estudos, com maior número de pacientes e, em situação de tumores em tratamento, ao mesmo tempo recebendo o protocolo nanohormonal. Observou-se, na verdade, que o emprego de hormônios bioidênticos, estruturalmente semelhantes aos hormônios produzidos pelo organismo geraram resultados fisiológicos, semelhantes ao que ocorreria em situação de níveis hormonais naturais normais^{21,22}. Pode-se observar na tabela 1 que os níveis séricos de TSH diminuíram com a reposição hormonal, mesmo assim, ainda sendo considerados como níveis séricos altos, permite afirmar que doses maiores de hormônios tireoidianos bioidênticos poderiam ainda ser empregados. Esta observação mostra que, durante a reposição nanohormonal deve-se adequar as doses mediante o resultado dos exames séricos.

Outro ponto a ser observado foi que o a reposição dos hormônios esteróides elevou levemente os níveis de SHBG, apesar de pouco, este aumento mostra que a reposição de hormônios esteróides bioidênticos estimulou a produção de SHBG, o que indica haver uma sinalização para o aumento das proteínas transportadoras de hormônios esteróides demonstrando ocorrer uma reativação do sistema de transporte hormônio-célula com a reposição hormonal realizada. O protocolo estabelecido de reposição hormonal mostrou eficácia em reduzir os níveis dos marcadores inflamatórios e tumorais estando estes resultados de acordo com estudos prévios²². Deve ser mencionado que a paciente foi orientada a diminuir sua alimentação de açúcares e carboidratos o que certamente colaborou nos resultados, sobretudo auxiliou na diminuição dos triglicerídeos. No intervalo de acompanhamento clínico não houve relatos de problemas relacionados à pressão arterial, função renal e urinária. As melhorias quanto à grande diminuição na frequência de diarreias foi o fator considerado no ganho de peso observado na paciente.

Conclusões

A manutenção da qualidade óssea das EMM é condição de saúde necessária, sobretudo em idosos usuários de próteses implantossuportadas. Conclui-se que o tratamento de reposição hormonal bioidêntica transdérmica nanoestruturada é eficaz no auxílio ao tratamento de manutenção da densidade óssea das EMM e diminuição de sintomatologia bucal normalmente associada à menopausa. O protocolo também se mostrou efetivo pela diminuição dos marcadores inflamatórios e tumorais no período estudado, o que é, sobretudo importante em pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia. Espera-se que novos estudos com maior grupo de pacientes e em diferentes condições tumorais sejam realizados, para melhor se avaliar os benefícios deste protocolo sobre o estado de saúde oral e geral.

Referências

1. Lippuner K, Golder M, Greiner R. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2005; 2: S8–17.
2. International Osteoporosis Foundation. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html#factsheet-category-18>. 2007. [acesso em junho 2022].
3. Palma LF, Tateno RY, Remondes CM, Marcucci M, Cortes ARG. Impact of radiotherapy on mandibular bone: A retrospective study of digital panoramic radiographs. *Imaging Sci Dent.* 2020 Mar;50(1):31-36. doi: 10.5624/isd.2020.50.1.31. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32206618; PMCID: PMC7078405.
4. Song, E., Park, M.J.; Kim, J.A. et al. Implication of thyroid function in periodontitis: a Nationwide population-based study. *Sci Rep* 11, 22127 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-011682-9>.
5. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 439–46.
6. Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot LC, Hofman A, Witteman JC, van Leeuwen JP, Breteler MM, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2033–41.
7. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2042–9.
8. Kim DJ, Koh JM, Lee O, Kim NJ, Lee YS, Kim YS, Park JY, Lee KU, Kim GS. Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells. *Bone.* 2006; 39: 582–90.
9. Saito M, Fujii K, Marumo K. Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79: 160–8.
10. Siggelkow H, Rebenstorff K, Kurre W, Niedhart C, Engel I, Schulz H, Atkinson MJ, Hufner M. Development of the osteoblast phenotype in primary human osteoblasts in culture: comparison with rat calvarial cells in osteoblast differentiation. *J Cell Biochem.* 1999; 75: 22–35.
11. Lian JB, Stein GS. Concepts of osteoblast growth and differentiation: basis for modulation of bone cell development and tissue formation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1992; 3: 269–305.
12. Herrmann M, Wildemann B, Claes L, Klohs S, Ohnmacht M, Taban-Shomal O, Hübner U, Pexa A, Umanskaya N, Herrmann W. Experimental hyperhomocysteinemia reduces bone quality in rats. *Clin Chem.* 2007; 53: 1455–61.
13. Herrmann M, Schmidt J, Umanskaya N, Colaïanni G, Al Marrawi F, Widmann T, Zallone A, Wildemann B, Herrmann W. Stimulation of osteoclast activity by low B vitamin concentrations. *Bone, In Press,* 2007. Oct;41(4):584-91. Doi: 10.1016/j.bone.2007.06.005.
14. Herrmann, Markus et al. Stimulation of osteoblast activity by homocysteine. *J Cell Mol Med.* 2008 Aug;12(4):1205-10. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00104.x
15. Daltaban O, Saygun I, Bolu E. Periodontal status in men with hypergonadotrophic hypogonadism: effects of testosterone deficiency. *J Periodontol.* 2006 Jul;77(7):1179-83
16. Fakih, M. G., Trump, D. L., Johnson, C. S., Tian, L., Muindi, J. & Sunga, A.Y. Chemotherapy is linked to severe vitamin D deficiency in patients with colorectal cancer.

- International journal of colorectal disease*, 2009;24(2),219-224. doi.org/10.1007/s00384-008-0593-y
17. Wissing M. D. Chemotherapy and irradiation induced bone loss in adults with solid tumors. *Current osteoporosis reports*, 2015;13(3), 140-145. doi.org/10.0007/s11914-015--266-z
 18. Raymond P, Klein M, Cuny T, Klein O, Salleron J, Bernier-Chastagner V. High prevalence of anterior pituitary deficiencies after cranial radiation therapy for skull base meningiomas. *BMC Cancer*. 2021 Dec18;21(1):1346. doi: 10.1186/s12885-021-09045-3. PMID: 34922472; PMCID: PMC8684631.
 19. Calado RT, Regal JA, Hills M, Yewdell WT, Dalmazzo LF, Zago MA, Lansdorp PM, Hogge D, Chanock SJ, Estey EH, Falcão RP, Young NS. Constitutional hypomorphic telomerase mutations in patients with acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan 27;106(4):1187-92. doi: 10.1073/pnas.0807057106. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19147845; PMCID: PMC2627806.
 20. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, Young NS. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood*. 2009 Sep 10;114(11):2236-43. doi: 10.1182/blood-2008-09-178871. Epub 2009 Jun 26. PMID: 19561322; PMCID: PMC2745844.
 21. Marco Antonio Botelho, Dinalva Brito Queiroz and Celso Felício Carvalho et al. Effects of a transdermal testosterone metered-dose nanoemulsion in peri- and postmenopausal women: a novel protocol for treating low libido. *MedicalExpress (São Paulo, online)*. Vol. 2(5). DOI: 10.5935/MedicalExpress.2015.05.03
 22. Botelho, Marco Antonio; Queiroz, Dinalva B.; Ruela RS. Nanotechnology in Hormone Replacement Therapy: Safe and Efficacy of Transdermal Estriol and Estradiol Nanoparticles after 5 Years Follow-Up Study. *Acta Farmacêutica Bonaerense*, 2012; v. 31, p. 442-450.
 23. Extraído de: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2000/lei-9965-27-abril-2000-368849-publicacaooriginal-1-pl.html>
 24. Rosenthal A, Jacobs I. Ovarian cancer screening. *Semin Oncol*. 1998;25(3):315-25. 20.
 25. Jacobs IJ, Rivera H, Oram DH, Bast Jr RC. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3 and TAG 72-3. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:112-24.
 26. Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, Bocchia P, Bersani M, Zerbi A, et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1987;92(1):60-67.
 27. Guimarães RC, Rodrigues VH, Pádua CAJ, Andrade FAF. Uso dos marcadores tumorais na prática clínica. *Prática Hospitalar (Belo Horizonte)*. 2002;IV(23):1-8.
 28. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(6):601-8.
 29. Nastri L, Moretti A, Migliaccio S, Paoletta M, Annunziata M, Liguori S, Toro G, Bianco M, Cecoro G, Guida L, Iolascon G. Do Dietary Supplements and Nutraceuticals Have Effects on Dental Implant Osseointegration? A Scoping Review. *Nutrients*. 2020 Jan 20;12(1):268. doi: 10.3390/nu12010268. PMID: 31968626; PMCID: PMC7019951.
 30. Goiato, M.C.; Dos Santos, D.M.; Santiago, J.F., Jr.; Moreno, A.; Pellizzer, E.P. Longevity of dental implants in type IV bone: A systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2014, 43, 1108–1116.