Recredenciamento Portaria MEC 278/2016 – D.O.U 19/4/2016

Especialização em Implantodontia

Percio Vinícius Dias da Silva

BIFOSFONATOS E SUAS IMPLICAÇÕES NA IMPLANTODONTIA

São Paulo

2022

Percio Vinícius Dias da Silva

BIFOSFONATOS E SUAS IMPLICAÇÕES NA IMPLANTODONTIA

Monografia apresentada à Faculdade Sete lagoas, como exigência parcial para obtenção do título de Especialização em Implantodontia.

Área de Concentração Implantodontia

Orientadora: Prof. Dr. Paulo Ramalho

São Paulo

2022

Recredenciamento Portaria MEC 278/2016 – D.O.U 19/04/2016

Monografia intitulada “BIFOSFONATOS E SUAS IMPLICAÇÕES NA IMPLANTODONTIA” de autoria do aluno Percio Vinícius Dias da Silva.

Aprovado em ____/___/___ pela banca constituída pelos seguinte professores:

Banca Examinadora

_____

Prof. Dr. Paulo Ramalho

_____

Prof. Dr. Ricardo Elias Jugdar

_____

Prof. Dr. Danilo Jorge Racy

São Paulo, 20 de Agosto de 2022.

RESUMO

Implantes dentários em pacientes que fazem ou fizeram uso de bifosfonatos (BPs), seja para tratamento de osteoporose, ou para alterações do metabolismo ósseo, ainda é muito controverso por, em alguns casos, causar a osteonecrose nos maxilares. O objetivo deste trabalho é levantar as consequências do uso dos BPs e as formas de administração do fármaco nesses pacientes, para um planejamento seguro de prevenção para complicações cirúrgicas e pós-operatórias, e sucesso na osseointegração dos implantes dentários.

Palavras chaves: Bifosfonatos; Implantes Dentários; Osseointegração; Osteonecrose.

ABSTRACT

Dental implants in patients who use or have used biphosphonates (BPs), either to treat osteoporosis or to alter bone metabolism, are still very controversial because, in some cases, they cause osteonecrosis in the jaws. The objective of this work is to raise the consequences of the use of BPs and the forms of administration of the drug in these patients, for a safe planning of prevention for surgical and postoperative complications, and success in the osseointegration of dental implants.

Keywords: Bisphosphonates; Dental implants; Osseointegration; Osteonecrosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO ----------07
2. PROPOSIÇÃO---------- 08
3. REVISÃO DE LITERATURA----------09
4. DISCUSSÃO----------14
5. CONCLUSÃO----------16
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS---------- 17

1. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são fármacos utilizados para tratamento de doenças de desordem óssea como: osteoporose, lesões neoplásicas malignas ou doenças metabólicas ósseas. (IZQUIERDO et.al 2011, MOARES et.al 2020, SPEZZIA 2019).

Sua composição apresenta-se de duas formas: com nitrogênio (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zolendronato) e sem nitrogênio (etidronato e tiludronato). Os BPs agem como anti–reabsortivos que ligam-se aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea por longos períodos de tempo. (IZQUIERDO et.al 2011, SPEZZIA 2019)

Entre os efeitos adversos são relatados intolerância gastrointestinal, úlceras e erosões esofágicas, falência renal, mialgia, e desde 2003 a osteonecrose dos maxilares vem sendo relatada como um importante efeito adverso. (IZQUIERDO 2011).

A dose, tempo de uso da medicação e forma de administração são fatores imprescindíveis para o planejamento e prognóstico em pacientes que necessitam realizar a cirurgia de implante dentário. A prevalência é a administração endovenosa sendo essa a de maior risco de osteonecrose dos maxilares. Além disso, SPEZZIA (2011) diz que relacionado aos possíveis fatores de risco que levam a osteonecrose, devido a ação dos bifosfonatos, têm-se o emprego de corticosteroides; administração de quimioterápicos; hábito do tabagismo; etilismo; idade superior aos 65 anos; prescrição do medicamento por período superior a três anos e higienização bucal precária.

Por essas razões, a cirurgia de implante dentário em pacientes que fazem ou fizeram por algum tempo uso de medicações com bifosfonatos é tão contraditório. Mediante isso o presente trabalho é uma revisão de literatura para avaliar os riscos, meios de prevenção e prognósticos a respeito da instalação dos implantes dentários em pessoas submetidas a bifosfonatos.

2. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho é relatar através de revisão de literatura, riscos e meios de prevenção para um prognóstico favorável para pacientes submetidos a bifosfonatos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Tecido Ósseo

SECO., 2012 diz que o mecanismo de ação dos bifosfonatos nos ossos maxilar e mandibular é ainda um processo complexo e que suscita algumas opiniões controversas na literatura. O fato dos BF interferirem com os mecanismos de reabsorção óssea, inibindo a capacidade dos osteoclastos de o reabsorver, conduz a alterações nos mecanismos de renovação e formação de novo osso, podendo levar a alterações no processo de osseointegração dos implantes. Assim, é fundamental uma abordagem sobre a constituição do tecido ósseo, bem como da interação existente entre as suas células e os BF.

GONÇALVES et.al., 2020 descreve em seu trabalho que o tecido ósseo é um órgão constituído por diversas células que são responsáveis por manter o equilíbrio dinâmico através de um processo contínuo de renovação e remodelação do tecido.

BORGES., 2015 acrescenta que o osso é um tecido multifuncional, metabolicamente muito ativo, constituído por uma população heterogênea de células, em diferentes estágios de diferenciação celular. É um tecido que sofre, metabolicamente, um processo contínuo de renovação e remodelação. Essa atividade é, em sua maior parte, consequência da atividade de dois tipos celulares principais característicos do tecido ósseo: os osteoblastos e os osteoclastos, além de um terceiro tipo celular, os osteócitos, derivados dos osteoblastos, que são metabolicamente menos ativos e sua função menos conhecida.

CHAVES et.al., 2018 descreve como um tecido conjuntivo especializado constituído por células e matriz extracelular mineralizada. As células que atuam no processo de remodelação da matriz são: osteócitos, osteoblastos e osteoclastos.

Os osteoblastos são células diferenciadas que produzem a matriz óssea e participam da calcificação desta. Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea. A parte do osteoclasto que entra em contato com o osso se apresenta altamente pregueada e é chamada de borda estriada. Essa varre a superfície do osso, continuamente alterando sua configuração à medida que liberam ácidos e enzimas hidrolíticas que dissolvem a matriz proteica e os cristais de minerais.

O equilíbrio da remodelação da matriz óssea fica comprometido, por exemplo, diante de alterações hormonais e em casos de metástases ósseas. Com intuito

de diminuir a reabsorção óssea observada nessas patologias, são utilizados antirreabsortivos, que permitem prevenir ou tratar patologias do metabolismo ósseo. Dentre essas medicações tem se destacado os bifosfonatos. Apesar desses medicamentos serem efetivos para o tratamento dessas doenças, apresentam como principal efeito colateral a osteonecrose do maxilar.

Bifosfonatos

BORGES., 2015 diz que apesar dos Bifosfonatos (BPs) terem sido sintetizados no século XIX, o conhecimento sobre as suas características biológicas datam da década de 60. Sua origem foi na utilização prévia de fosfatos condensados, pois no passado esses eram utilizados com propósitos industriais, como agentes anti-sedimentação, e como aditivos para limpeza dos canos de água e óleo, prevenindo a formação do carbonato de cálcio. Desde sua introdução na prática clínica, os bifosfonatos têm sido cada vez mais usados para uma variedade de distúrbios ósseos, sendo que, de fato, estima-se que 30 milhões de bifosfonatos são prescritos anualmente apenas nos Estados e Unidos e mais de 190 milhões em todo o mundo.

GONÇALVES et.al., 2020 definem os BPs como análogos sintéticos do pirofosfato, um composto presente naturalmente no nosso organismo que possui alta afinidade com os cristais de hidroxiapatita. Esses análogos afetam os processos intracelulares necessários, prejudicando o fornecimento sanguíneo ósseo, promovendo a alteração dos osteoclastos que terão sua função inibida, levando a célula à morte.

ARAUJO et al;, 2020 completam que os bifosfonatos são uma classe de medicamentos que atuam inibindo a reabsorção óssea. O efeito antirreabsortivo desses fármacos é atribuído principalmente à sua ação inibitória sobre os osteoclastos.

CHAVES et al;,2018 relatam que essas drogas vêm sendo utilizadas no tratamento das osteoporoses e das alterações do metabolismo ósseo associadas ou não a neoplasias, tais como: hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, doença de Paget e metástases ósseas. As diferentes potências dos BPs dependem das variações na estrutura molecular de suas cadeias laterais, que podem ser divididas em compostos que apresentam e que não apresentam nitrogênio. São exemplos de BPs não nitrogenados, o clodronato e o etidronato. Dentre os BPs nitrogenados, podem ser citados o zoledronato, o alendronato de sódio, o ibandronato de sódio, pamidronato de sódio e o risedronato de sódio.

MEIRA;. 2013 explica que as vias de administração podem ser oral, sendo seus representantes o Alendronato, Ibandronato, Risedronato e Clodronato, com destaque para o primeiro, ou intravenosa, sendo os principais o Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato.

De acordo com ZENI;, 2021 os bifosfonatos orais serão uma porcentagem de moléculas que se ligarão à hidroxipatita do tecido ósseo; já na via de administração intravenosa, cerca de cinquenta por cento das moléculas irão exercer suas funções e, isto significa que a via de administração potencializa a droga.

Segundo SPEZZIA;, 2019 existem alguns fatores que podem influir no aparecimento da osteonecrose, são eles: o uso do bifosfonato em conjunto com outras medicações, o tempo de uso, a dose e vias de administração. Sabe-se que os BPs endovenosos têm uma maior probabilidade de provocar osteonecrose.

Conforme PINTO;, 2021 explicita, a osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (“Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw” ou MRONJ) é estabelecida como uma condição potencialmente dolorosa e debilitante.

Khosla et.al (2007) definem a osteonecrose dos maxilares (ONM) associada ao uso de bifosfonatos como uma área de osso exposto na região maxilo-facial, que não cicatriza em um intervalo de 8 semanas em um indivíduo sendo tratado ou que foi exposto a bifosfonato, sem histórico de radioterapia na região craniofacial. Os principais sintomas são: dor intensa, edema, paralisia, infecção e ulceração de tecidos moles (MEIRA., 2013).

REIS;, 2010 diz que a associação entre o uso dos bifosfonatos e uma forma peculiar de osteonecrose dos maxilares tem sido relatada, principalmente, em pacientes submetidos a exodontias prévias.

SOUZA;, 2017 os bifosfonatos agem nos osteoclastos causando a sua morte celular programada, sendo que, diante de uma cirurgia de implante dentário, o leito cirúrgico apresenta um ph ácido devido à resposta do sistema imunológico frente à agressão tecidual, isto causa o aumento das concentrações de bifosfonato e consequentemente a sua toxicidade tecidual.

PAULA;, 2011 relata que duas teorias foram propostas para explicar o surgimento da osteonecrose dos maxilares. Uma relacionada à ação dos BF na renovação óssea, e a outra à sua ação anti-angiogênica (MARX et al., 2005). A principal teoria sugere que a osteonecrose dos maxilares é causada pela cessação da renovação óssea e o efeito inibitório osteoclástico. Estima-se que os BF possam ficar altamente concentrados nos maxilares, pois esses

possuem maior aporte sanguíneo e taxas de renovação ósseas mais rápidas que os ossos longos, devido à sua alta atividade e à presença dos dentes.

Essas circunstâncias, juntamente com a frequência de aparecimento de patologias dentais, tratamentos odontológicos invasivos e a fina mucosa de revestimento dos ossos maxilares explicaria por que a osteonecrose é especialmente evidente nesses ossos.

FERNANDES;, 2017 recomenda que, se o paciente estiver tomando medicamento por mais de 3 anos, interrompa o uso por pelo menos 3 meses antes da realização de qualquer procedimento cirúrgico. Lembrando que a descontinuação do tratamento com bifosfonatos não deve ser feita isoladamente pelo cirurgião dentista, e sim, pelo médico que prescreveu o medicamento, sendo que o paciente deve estar ciente de qualquer risco e benefício ligados à interrupção do bifosfonato.

ALEXANDER;, 2022 a osseointegração é uma conexão forte, estável e duradoura entre o implante e o osso circundante. O êxito da conexão depende de fatores biológicos e sistêmicos do paciente e das características do implante e sua superfície, entre outros fatores. A osseointegração depende da aceitação do implante por parte do tecido vivo, sem formação do tecido fibroso e sem sintomas severos de inflamação.

Segundo GODINHO;, 2011 os doentes medicados com BF’s candidatos à colocação de implantes orais necessitam de um diagnóstico e uma avaliação cuidadosa antes de considerar a sua colocação. O risco de desenvolver ONM em doentes sob terapêutica com BF’s está presente, este efeito secundário pode criar complicações ao paciente podendo mesmo levar à perda dos implantes.

GALVÃO et.al;, 2019 diz que quando existe boa interação entre os profissionais e respeito ao protocolo de prevenção, o paciente tem grandes chances de não desenvolver a doença. Isso envolve o relato de que o paciente começará ou acabou de começar a ingestão de bifosfonatos e, a partir disso, os profissionais da saúde podem encaminhá-lo para os tratamentos invasivos antes do possível efeito do medicamento, para que não haja necessidade de tais procedimentos quando o uso do medicamento já for de longa data.

Assim GONÇALVES et.al., 2020 concluiu que pacientes que fazem uso de BPs devem ser avaliados, identificando os riscos associados, mas que diante da verificação dos cuidados necessários possam ser submetidos a cirurgia de

implantes dentários. O uso do teste CTX (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno) é um método para definir o risco de desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos a terapia com BPs. Esse

teste é definido como um marcador de reabsorção óssea, que consiste na avalição da dosagem do CTX. Quando menores que 150pg/ml, deve-se realizar a suspensão do bifosfonato, aprovado pelo médico, por, pelo menos, 3 meses para que o nível aumente e o paciente possa ser submetido à cirurgia de implante.

CHAVES et.al 2018, descreve que mesmo com todos os cuidados pré-operatórios, como solicitação de exames para avaliação de marcadores ósseos, instrução de higiene oral, utilização de antibióticos tópicos e sistêmicos e controle periodontal previamente, os antirreabsortivos podem causar ONM.

4. DISCUSSÃO

Avaliamos através dessa revisão de literatura um pouco de como funciona o metabolismo ósseo, origem e mecanismo de ação dos bifosfonatos.

A osteonecrose de mandíbula é caracterizada por uma condição dolorosa e debilitante que não possui protocolo de prevenção. Sua origem é multifatorial e está relacionada à inibição da remodelação óssea devido à disfunção dos osteoclastos, processos inflamatórios desregulados e estresse oxidativo dos tecidos moles.

O bifosfonato é um fármaco muito eficiente no tratamento de doenças de desordem no metabolismo ósseo, seja neoplásico ou não, porém apresenta um risco importante de causar a osteonecrose em pacientes que fazem ou fizeram seu uso por tempo prolongado.

Os bifosfonatos são divididos entre com nitrogênio e sem nitrogênio, além da classificação de 3 gerações. A primeira geração são os bifosfonatos sem nitrogênio, a segunda são os com nitrogênio, como o clodronato, alendronato e pamidronato, já a terceira geração são os com nitrogênio que possuem também uma cadeia cíclica sendo representada pelo risedronato e o zoledronato.

IZQUIERDO;, 2011 disse que os bifosfonatos podem causar necrose óssea, e foi observado que essa necrose ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, PAULA;, 2011 acrescentou que isso ocorre devido ao maior fluxo sanguíneo nesses ossos; há uma grande concentração de bifosfonatos e, então, um maior risco de ocorrer a osteonecrose, por isso, pacientes que necessitam de um procedimento odontológico invasivo, seja extração, implante dentário ou cirurgias periodontais, precisam informar o cirurgião dentista sobre o uso da medicação e passar por uma criteriosa anamnese para avaliar os riscos e benefícios que o procedimento pode ocasionar.

Segundo as recomendações da American Dental Association (2008), no que diz respeito à colocação e manutenção dos implantes, não há contraindicações, porém, alertam para a possibilidade da osteonecrose dos maxilares. Devido ao fato da colocação dos implantes precisar de uma osteotomia para sua colocação, o plano de tratamento deve ser cuidadosamente avaliado e ponderado. Observa-se um maior risco de osteonecrose dos maxilares em pacientes que necessitam de colocação de vários implantes, ou regeneração óssea guiada.

GALVÃO;, 2019 e GONÇALVES;, 2020 concordam que antes da colocação dos implantes o cirurgião dentista e paciente devem discutir os riscos, benefícios e outras opções de tratamento, que podem incluir procedimentos

periodontais, endodônticos e protéticos. O paciente deve assinar um consentimento informando que terá a opção de tratamento eleito e como foi informado das outras opções.

A colocação de implante em pacientes sob tratamento com bifosfonatos intravenosos é na maior parte das vezes contra indicado e, por ser um procedimento cirúrgico invasivo, deve ser evitado nesses pacientes com maior risco de osteonecrose dos maxilares. Entretanto, pacientes em tratamento com bifosfonatos por via oral, na sua maioria receitados para tratar osteoporose, a sua colocação não é contra indicada, porém são necessárias medidas de precaução.

Atualmente, existem testes que são marcadores do metabolismo ósseo que auxiliam o cirurgião dentista na avaliação pré-operatória de pacientes que fazem uso dessas medicações; o mais conhecido é o CTX, que avalia a dosagem do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno, porém CHAVES;, 2018 ressalta que mesmo tomando todos os cuidados e precauções pacientes submetidos a tratamento com BPs podem desenvolver ONM.

5.CONCLUSÃO

Conclui-se que a literatura nos apresenta poucos e controversos casos sobre a osteonecrose e os riscos de instalação de implantes dentários em pacientes submetidos a uso de bifosfonato e, considerando isso, vale ressaltar que mesmo com os cuidados como solicitação de exames, que são auxiliares e não determinantes, instrução de higiene e criteriosa anamnese, cabe ao cirurgião dentista avaliar cuidadosamente cada caso, visando sempre a saúde e bem estar do seu paciente.

REFERÊNCIAS

1. Alexander RTD. Influencia de los Bifosfonatos em la Osteointegracion de Implantes Dentários. 2022

2. Araújo RS, Santos ABR, Souza MCP, Nunes MKS, Sobrinho WLS, Lima WJM. Influência dos Bifosfonatos na indução da Osteonecrose: uma revisão da literatura. 2020.

3. Borges OM. Implatação de implantes em pacientes que fazem uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. 2015.

4. Chaves RAC, Queiroz TP, Faloni APS. Bifosfonatos e Denosumabes: Mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. Revista Brasileira Multidisciplinar – ReBrM 2018 vol.21 n.2.

5. Fernandes SL, Souza BM, Sousa CR, Gonçalves UJ, Carrijo MO, Tieghi VN, Menezes PR, Morreto MJ. Bifosfonatos e a Osseointegração. J Multidiscipl Dent. 2020 Jan Apr;10 (1):25-8.

6.Galvão LG, Moura RP. Uso de Bisfosfonatos e sua relação com a Osteonecrose dos Maxilares: revisão de literatura. 2019.

7. Godinho JPS. Bifosfonatos e a Osteointegração. 2010/2011.

8.Golçalves SM, Pinheiro JC, Leite RB, Vaz MM, Silva GG, Paiva DFF, Lira KBF. Influência da utilização dos bisfosfonatos na osseointegração dos implantes dentários. Research, Society and Development. 2020. Vol.9 n.11.

9. Izquierdo CM, Oliveira MG, Weber JBB. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. RFO, Passo Fundo, v.16, n.3, p. 347-352, set/dez 2011.

10. Khosla S, Burr D, Cauley J. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a Task force of the American Society of Bone and Mineral Research. J Bone and Mineral Research, v. 22, n. 10, p. 1479-1491, 2007.

11. Meira HC. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: revisão de literatura e relato de caso clínico. 2013.

12. Moraes CM, Oliveira DC, Favretto CO. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso dde Bisfosfonatos: revisão de literatura. Revista eletrônica Saúde Multidisciplinar da Faculdade Morgana Potrich, 2020.

13. Paula FX. Bifosfonatos e a osteointegração. 2011

14. Pinto TPM. Efeito do Sildenafil na prevenção da osteonecrose de mandíbula induzida por bifosfonatos. 2021

15. Reis PMC. Osteonecrose dos Maxilares por Bifosfonatos. 2010.

16. Santos SC. Osteonecrose dos Maxilares Provocada por Terapia Medicamentosa. 2019.

17. Seco MSH. Insucessos em Implantologia em doentes submetidos a tratamento com bifosfonatos – estudos de casos clínicos.

18. Souza HMPS. Osteonecrose em Cirurgias de Implantes Dentários Associada ao Uso dos Bifosfonatos: Revisão de Literatura. 2017.

19.Spezzia S. Implicações Odontológicas do emprego dos bisfosfonatos: osteonecrose no complexo ósseo maxilo-mandibular. Revista Ciências e Odontologia. v. 3 n. 2. 2019.

20. Zeni K. Revisão de Literatura: Osteonecrose Maxilar Associada ao Uso de Bifosfonatos. 2021.