FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

MARLSON CYPRIANO SCARINO

ANTIRREABSORTIVOS E SUA INFLUÊNCIA NA IMPLANTODONTIA

NOVA FRIBURGO

2021

MARLSON CYPRIANO SCARINO

ANTIRREABSORTIVOS E SUA INFLUÊNCIA NA IMPLANTODONTIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Sete Lagoas – FACSETE**,** Campus Nova Friburgo, como requisito para obtenção do título de especialista em Implantodontia.

NOVA FRIBURGO

2021

MARLSON CYPRIANO SCARINO

ANTIRREABSORTIVOS E SUA INFLUÊNCIA NA IMPLANTODONTIA

Esse artigo foi julgado e aprovado para obtenção de título de especialista em implantodontia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE.

Nova Friburgo, 06 de Maio de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Professor Alexandre Gonçalves

Professor Marcelo Rizzato

Professor Marcelo Harduin

ANTIRREABSORTIVOS E SUA INFLUÊNCIA NA IMPLANTODONTIA

SCARINO, Marlson Cypriano[1]
HARDUIN, Marcelo[2]

[1] Graduado em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Nova Friburgo (FONF), Especialização em Implantodontia no Instituto Friburguense de Pós-Graduação em Ciências Médicas e Odontológicas. E-mail: marlson_brendon@hotmail.com

[2] Especialização em Cirurgia Bucomaxilofacial (HSE/UGF), Mestre em Medicina Dentária (UFP/PORTO-PORTUGAL) e Mestre em Implantodontia (UNISA/SP), Professor e Orientador de Implantodontia no Instituto Friburguense de Pós-Graduação em Ciências Médicas e Odontológicas. E-mail: harduin@institutofriburguense.com.br

RESUMO

Introdução: O tecido ósseo, em sua fisiologia, é constantemente reabsorvido pela ação osteoclástica e recomposto pela ação osteoblástica, podendo gerar a osteoporose. Os bifosfonatos são medicamentos alopáticos pertencentes à classe denominada antirreabsortiva, utilizados em larga escala em algumas especialidades médicas, e atualmente é o tratamento de primeira escolha para a osteoporose pós-menopáusica. No entanto, a administração dessa classe de medicamentos por um período prolongado pode apresentar um efeito colateral denominado como osteonecrose mandibular. **Objetivo e metodologia:** Desta forma, através de uma revisão literária, objetivou-se identificar a aplicabilidade de tais fármacos e sua influência na implantodontia assim como as possíveis alternativas para tratamento da osteonecrose. **Resultados:** Constatou-se que é um desafio na prática odontológica o diagnóstico precoce da MRONJ e o tempo de utilização dos bifosfonatos no caso de pacientes submetidos ao tratamento (principalmente pacientes do sexo feminino pós-menopausa), devido ao risco de insucesso numa reabilitação com implantes dentários, já que na literatura há indícios que esclarecem e mostram como a osteonecrose se desenvolve e o melhor tratamento para essa lesão. **Conclusão:** Concluiu-se que é indispensável realizar uma anamnese minuciosa para verificação das condições de saúde geral do paciente e se este está

sendo submetido a eventuais terapias medicamentosas. O profissional também deve ter conhecimento da relação entre o uso de bisfosfonatos e a osteonecrose, devido à variedade de indicações que estes fármacos possuem e a alta probabilidade de se deparar com pacientes que estão sob o uso destes medicamentos. É uma situação que requer atenção especial e conhecimento por parte do cirurgião-dentista, já que sua influência na implantodontia pode interferir e alterar diretamente o diagnóstico, plano de tratamento e até mesmo o prognóstico de alguns casos.

Palavras-chave: Bifosfonatos. Osteoporose. Osteonecrose. Implantodontia.

ABSTRACT

Introduction: Bone tissue, in its physiology, is constantly reabsorbed by osteoclastic action and recomposed by osteoblastic action, which can generate osteoporosis. Bisphosphonates are allopathic drugs belonging to the class called antiresorptive drugs, used on a large scale in some medical specialties, and are currently the treatment of first choice for postmenopausal osteoporosis. However, the administration of this class of medications for a prolonged period may have a side effect called mandibular osteonecrosis. **Objective and Methodology:** Thus, through a literature review, the aim was to identify the applicability of such drugs and their influence on implant dentistry as well as possible alternatives for the treatment of osteonecrosis. **Results:** It was found that the early diagnosis of osteonecrosis of the jaws and the time of use of bisphosphonates in the case of patients undergoing treatment with these drugs (mainly postmenopausal female patients) is a challenge in dental practice, due to risk of failure in rehabilitation with dental implants, since in the literature there is evidence to clarify and show how osteonecrosis develops and the best treatment for this injury. **Conclusion:** It was concluded that it is essential to carry out a thorough anamnesis to verify the patient's general health conditions and whether he is undergoing any drug therapies. Professionals should also be aware of the relationship between the use of bisphosphonates and osteonecrosis, due to the variety of indications that these drugs have and the high probability of coming across patients who are taking these drugs. It is a situation that requires special attention and knowledge from the dentist, as its influence on implant dentistry can directly interfere and change the diagnosis, treatment plan and even the prognosis of some cases.

Keywords: Bisphosphonates. Osteoporosis. Osteonecrosis. Implantology.

INTRODUÇÃO

Na década de 60 foi descoberta uma classe de medicamentos desenvolvidos para o tratamento de doenças ósseas, pertencentes à classe de medicamentos denominada antirreabsortivos.

O tecido ósseo tem cerca de 10% de água, 20% de matriz orgânica em sua grande parte, 70% de minerais. Na matriz mineral predominam os cristais de hidroxiapatita, sendo responsável por aproximadamente 60% a 70% do peso ósseo, conferindo resistência e rigidez à estrutura. Por sua vez, a matriz orgânica é constituída pelas células osteoblásticas e osteoclásticas, que participam do processo de reabsorção e remodelação óssea. Os osteoblastos são as células responsáveis pela produção da matriz óssea orgânica, secretando colágeno e participando ativamente da calcificação da matriz. Por sua vez os osteoclastos realizam a reabsorção óssea, promovendo a limpeza da superfície óssea, liberando ácidos e enzimas hidrolíticas que dissolvem a matriz orgânica e os cristais de minerais, alterando constantemente a estrutura óssea (EZRA, 2000).

A osteoporose é uma doença sistêmica progressiva em que ocorre a diminuição da massa óssea e a danificação da microarquitetura, resultando num osso frágil e com maior risco de fraturas. Para minimizar esses efeitos existem os bifosfonatos que são medicamentos antirreabsortivos, inibidores da atividade osteoclástica, amplamente utilizados no tratamento da osteoporose. Devido à sua facilidade de se unir aos cristais de hidroxiapatita, depositam-se na matriz óssea, e no processo de reabsorção óssea, ao se desprenderem do osso, são fagocitados pelos osteoclastos, diminuindo a capacidade de reabsorção destes provocando sua morte celular programada ou apoptose. Assim os pacientes em terapia com bifosfonatos terão a diminuição da remodelação óssea e a capacidade de formar um novo osso (MIGLIORATI et al., 2005).

Os bifosfonatos, em especial os nitrogenados, são biocompatíveis ao cálcio circulante, unindo-se no cálcio da superfície óssea. Estes inibem a degradação do colágeno e a dissolução do osso assim como a ação enzimática dos osteoclastos.

Fadiga, anemia, reações gastrointestinais, alterações nos rins e na mucosa esofágica, gripes e resfriados, edemas são relatados como efeitos colaterais no uso destes medicamentos. Porém há um efeito colateral mais preocupante que é a osteonecrose dos maxilares, tornando-se uma complicação importante para os pacientes e no que se refere à atuação dos implantodontistas. Os maxilares estão envolvidos preferencialmente devidos as suas características anatômicas e funcionais (MIGLIORATI et al., 2005).

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos é um efeito colateral que pode ocorrer em pacientes que fazem uso destes antirreabsortivos no tratamento de osteoporose e de doenças malignas como metástases ósseas e mielomas múltiplos. Estatísticas indicam que a osteonecrose ocorra numa proporção de 0,1% para pacientes com osteoporose primária (pós-menopausa), 1% em pacientes com osteoporose secundária (senil ou do envelhecimento) e cerca de 20% em pacientes com doenças malignas e outros fatores predisponentes. Além disso, temos a automedicação, doenças concomitantes, medicamentos e outros fatores sistêmicos como exodontias, cirurgias para instalação de implantes, ulcerações provocadas por pressão da prótese, e doença periodontal. Geralmente a osteonecrose ocorre em pacientes com idades mais avançadas (entre 69 e 79 anos) devido à osteoporose primária implicando na terapia com antirreabsortivos. Pela idade, normalmente esses pacientes visam substituir os dentes perdidos e buscam por um profissional de odontologia que considera como ideal uma reabilitação oral incluindo implantes e enxerto ósseo para posicionamento ideal dos mesmos nas arcadas (WALTER et al, 2014).

Os tratamentos disponíveis para osteonecrose no intuito de limitar seus efeitos podem incluir tratamento conservador como melhora da higiene bucal, cirurgia para remoção de osso necrótico, tratamento de cáries e inflamações periodontais, bochechos com antissépticos tópicos e antibioticoterapia. (SVEN OTTO et al., 2018).

Os antirreabsortivos são indicados na oncologia, reumatologia, ortopedia, e ginecologia para o tratamento da osteoporose e neoplasias malignas, podendo desencadear a osteonecrose que era associada apenas ao uso de bifosfonatos, mas atualmente também ao denosumabe e aos antiangiogênicos. Não há um mecanismo de desenvolvimento definido e nem um protocolo único de tratamento, mas trabalhos continuam a ser publicados, mantendo o tema atual. Com o crescimento dos relatos de casos, torna-se imprescindível que o cirurgião dentista saiba diagnosticar, identificar os riscos, prevenir e tratar essa lesão (VILELA-CARVALHO et al, 2018)

Sendo assim, a abordagem desse tema é extensa, o que leva à seguinte pergunta: como o implantodontista deve proceder com um paciente usuário de antirreabsortivos para que não haja prejuízo na longevidade das reabilitações orais com implantes?

OBJETIVO

Com base na revisão de literatura, apresentar os aspectos clínicos dos antirreabsortivos, sua influência na implantodontia e as possíveis alternativas para tratamento e prevenção da osteonecrose.

METODOLOGIA

Para o cumprimento do objetivo utilizou-se do método de pesquisa bibliográfica, e desenvolveu-se o trabalho através de uma revisão de literatura, com a finalidade de identificar estudos e publicações relevantes sobre o assunto com pesquisas da literatura científica-médica disponível na base de dados Google Acadêmico, SciELO, PubMed, MEDLINE e LILACS. Os critérios de inclusão foram publicações nos idiomas português e inglês e os descritores utilizados (tags) para pesquisa foram: bifosfonatos, osteoporose, osteonecrose, implantes, implantodontia.

DESCOBERTA DOS BIFOSFONATOS

Em 1865, na Alemanha, foram desenvolvidos os bifosfonatos, primeiramente como anticorrosivos e anti-incrustantes na indústria, e posteriormente foram utilizados na indústria têxtil, de fertilizantes e de óleo. Seu estudo e desenvolvimento para o tratamento de doenças ósseas iniciou-se somente na década de 1960, devido à sua capacidade de evitar os depósitos de cálcio. Em 1968 publicou-se o primeiro relato de suas características biológicas e cientistas então encontraram a sua propriedade de inibição da reabsorção óssea. Entretanto, seu mecanismo de ação só foi demonstrado no período de 1990 (FLEISCH, 2002).

ESTRUTURA QUÍMICA

Os bifosfonatos constituem um grupo de substâncias farmacológicas sintéticas, que atuam como potentes inibidores da reabsorção óssea. Essas drogas vêm sendo utilizadas no tratamento da osteoporose e das alterações ósseas do metabolismo associadas ou não a neoplasias, tais como: osteoporose, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, doença de Paget e metástases ósseas (RUGGIERO et al., 2014).

A inibição da reabsorção óssea pelos bifosfonatos deve-se pela sua estrutura química semelhante (são análogos sintéticos) à do pirofosfato inorgânico, de cadeia fosfato-oxigênio-fosfato (P-O-P) presente no soro e na urina, sendo o pirofosfato um regulador fisiológico da calcificação e reabsorção óssea. Porém, por sofrer rápida hidrólise enzimática, o pirofosfato, que possui um átomo central de oxigênio (P-O-P), não constitui um antirreabsortivo eficaz para o tratamento de doenças ósseas. Nos bifosfonatos, o átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono (P-C-P), o que determina que esses antirreabsortivos sejam mais resistentes à degradação enzimática, aumentando sua meia vida e tornando-os capazes de influenciar efetivamente no metabolismo ósseo. Desse modo, a longa disponibilidade metabólica dos bifosfonatos deve-se ao fato de não haver uma enzima capaz de romper a ligação P-C-P, e quando presentes na corrente sanguínea, os bisfosfonatos conseguem se ligar aos cristais de hidroxiapatita onde permanecem depositados até a fagocitose pelos osteoclastos (RINCON et. al, 2007).

O maior determinante da potência antirreabsortiva do bisfosfonato é a estrutura da cadeia lateral R2. E a alta afinidade com o tecido ósseo se dá devido aos dois grupos fosfonatos juntamente com o grupo hidroxila da cadeia lateral R1, que permitem um rápido e eficiente direcionamento desse medicamento. Depois de inserido no interior do tecido ósseo, o medicamento age sobre alvos específicos devido à atividade biológica da molécula que é determinada pela conformação tridimensional da cadeia R2 (CASTRO et al, 2004).

A síntese de vários bifosfonatos foi feita com a variação sistemática das cadeias laterais com o objetivo de melhorar o perfil terapêutico (potência, seletividade e toxicidade), aumentar a afinidade óssea e alterar a biodisponibilidade da molécula (CASTRO et al, 2004).

MECANISMO DE AÇÃO E FARMACOLOGIA

Bifosfonatos se dividem quanto a sua classificação como sendo de primeira geração (que são menos potentes por não terem nitrogênio na sua fórmula) e de segunda e terceira geração (que são ambas mais potentes por conter o nitrogênio em sua fórmula). Atualmente os bifosfonatos mais utilizados são: os não nitrogenados e administrados por via oral, que são os Etidronatos e Tiludronatos; os nitrogenados e administrados por via oral, que são os Alendronatos e Risedronatos; os nitrogenados e administrados por via intravenosa, que são os Pamidronatos e Zoledronatos, e os nitrogenados e administrados por ambas as vias de administração, que são os Ibandronatos (FREITAS et al., 2016).

Outro medicamento que possui função antirreabsortiva, porém com mecanismo de ação diferente dos bifosfonatos, é o denosumabe. Ele é um anticorpo IgG^2 monoclonal humano que se liga ao RANK-L (receptor activator for nuclear factor-Kappa B ligand), citocina primordial para a função, formação e sobrevivência dos osteoclastos. Com a ligação, ocorre o bloqueio na produção destas células, inibindo a reabsorção óssea. O denosumabe tem meia vida tecidual mais curta que a dos bifosfonatos, em torno de 26 dias, estando também associado à osteonecrose dos maxilares, e se apresenta na forma de solução injetável para uso por via subcutânea. Os mais conhecidos são o Prolia (60 mg/ml) que é administrado a cada 6 meses, e o Xgeva (120 mg/1,7 ml) que é administrado mensalmente, sendo este somente no ambiente hospitalar (UYANNE J et al., 2014).

Existem também os inibidores de angiogênese ou antiangiogênicos que interferem no processo de crescimento e diferenciação de células endoteliais, e são usados no tratamento de carcinomas de células renais, tumores gastrointestinais e neuroendócrinos, e outras doenças malignas. Os antiangiogênicos evitam a formação de novos vasos sanguíneos que levariam oxigênio e nutrientes para ajudar o câncer a se desenvolver, invadir tecidos adjacentes ou mesmo se disseminar (metástase). Os mais utilizados são: Bevacizumabe (Avastin da Roche) via IV, Sunitinibe (Sutent da Pfizer), Sorafenibe (Nexavar) e Sirolimus (Rapamune) ambos por via oral (RUGGIERO et al., 2014).

Os antirreabsortivos mais usados, suas concentrações e vias de administração estão descritos abaixo:

Alendronato (Fosamax): 10mg ao dia ou 70mg por semana- via oral.
Risedronato (Actonel): 5mg ao dia ou 35mg por semana- via oral.
Ibandronato (Boniva): 150mg por mês- via oral ou 3mg a cada 3 meses- via IV.
Pamidronato (Aredia): 90mg a cada 3 semanas- via IV.
Zoledronato (o mais potente): Zometa- 4mg a cada 3 semanas- via IV; Reclast- 5mg por ano- via IV; Aclasta- 5mg por ano- via IV.
Denosumabe: Xgeva: 120mg a cada 4 semanas- via subcutânea; Prolia: 60mg a cada 6 meses- via subcutânea.

OSTEONECROSE DOS MAXILARES

Em 2003, foi documentado pela primeira vez um novo tipo de osteonecrose dos maxilares relacionada a bifosfonatos (BRONJ) por Marx (MARX RE, 2003).

A osteonecrose ocorre quando por algum motivo o osso perde a sua vascularização e necrosa, ou perde a sua capacidade funcional. Ainda segundo Marx, em 2003, os primeiros casos de osteonecrose foram relatados após o uso dos bifosfonatos, o qual apresentava como característica um osso necrótico exposto sem cicatrização por oito semanas ou mais em pacientes oncológicos. A partir desses casos, os cirurgiões bucomaxilofaciais passaram a associar osteonecrose dos maxilares ao uso dos bifosfonatos. De acordo com a Associação Americana de Cirurgia bucomaxilofacial (AAOMS), a BRONJ se caracteriza como um osso exposto ou necrótico na maxila superior ou inferior que persistiu por mais de 8 semanas em um paciente com história de uso de bisfosfonatos que não possui histórico de radioterapia na região da cabeça e do pescoço (RUGGIERO et al., 2014).

A etiopatogenia da osteonecrose por bifosfonatos ainda é desconhecida. O que se sabe é que o maior número de casos de osteonecrose foi confirmado após o uso da droga por via endovenosa, e após procedimentos invasivos, como exodontias (APARECIDA, 2012).

Teoricamente os ossos da maxila e mandíbula têm maior predisposição para osteonecrose, por receberem um número maior de suprimento sanguíneo em relação a outros ossos, e terem uma taxa de remodelação diária mais rápida em relação aos dentes, sendo que esse seria o principal motivo para gerar uma maior concentração de bifosfonatos na estrutura dos maxilares (SANTOS et al., 2011). Somando a isso, uma fina camada de mucosa sobrejacente e possível realização de procedimentos dentários invasivos. Em média, as células ósseas têm um tempo de vida de 150 dias, e depois de destruídas, os osteoclastos reabsorvem a matriz mineral, liberando citocinas e fatores de crescimento, para recrutar novos osteoblastos. Quando os antirreabsortivos deixam as funções osteoclásticas debilitadas, o osso se torna acelular e necrótico, causando a involução dos capilares e avascularização óssea. A exposição desse osso necrótico é causada por procedimentos traumáticos, como cirurgias, na região de mandíbula. (MARX et al., 2005).

Entre os fatores de risco desencadeantes da osteonecrose em pacientes que receberam bifosfonatos, incluem-se quimioterapia, terapia concomitante com corticoides, dose cumulativa de bifosfonatos, duração da terapia, presença de comorbidades médicas e dentárias, doenças infecciosas, trauma dental, pré-existência de uma doença dental e a realização de procedimentos dentários invasivos (LIECHOCKI, 2013).

Na cavidade bucal, células epiteliais são expostas aos bisfosfonatos não só sistemicamente, como também por meio da liberação lenta desse medicamento a partir do osso adjacente. Essa exposição pode impedir a função das células, promovendo a ruptura do epitélio (GREY et al., 2006).

Em 2014, a American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) sugeriu a mudança de nomenclatura para osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ- Medication related osteonecrosis of the jaw) devido ao grande índice de osteonecrose dos maxilares por outros medicamentos, como os antirreabsortivos e inibidores de angiogênese (RUGGIERO et al., 2014).

Deve se considerar o diagnóstico de MRONJ, caso o paciente apresente todos os seguintes critérios: tratamento prévio ou atual com antirreabsortivos ou antiangiogênicos; exposição óssea ou possibilidade de sondagem ao osso através de fístula extraoral presente por mais de oito semanas; nenhuma exposição prévia da mandíbula à radiação. Apesar de serem características secundárias, inflamação óssea e infecção geralmente estão presentes em paciente com MRONJ (RUGGIERO et al., 2015).

As lesões de MRONJ são classificadas através de quatro estágios: Estágio 0 (não mostra indícios clínicos de exposição óssea, mas há alguns sintomas não específicos); Estágio 1 (evidências clínicas mostram a exposição óssea, mas sem infecção em tecido mole); Estágio 2 (presença de exposição óssea com infecção de tecido mole e sintomas como dor, eritema e purulência); Estágio 3 (exposição óssea mais extensa, com infecção severa que alcança além da região alveolar, causando fístula extraoral e fratura patológica). Além de direcionar um tratamento adequado para cada estágio, esse sistema de divisão forma uma base para o diagnóstico (PATEL et al., 2012).

Segundo estudos recentes, há uma variante de MRONJ que inclui dor severa, aumento de volume ósseo e edema gengival com ausência clínica de exposição óssea. A fisiopatologia e desenvolvimento dessa variante ainda não foram esclarecidos. E normalmente ela é classificada erroneamente como estágio 0 podendo levar a um diagnóstico tardio ou a um subdiagnóstico, prolongando a doença e levando a um tratamento refratário. Em razão da ausência clínica de exposição óssea, o subdiagnóstico torna-se um potencial fator contribuinte para o uso prolongado de antibióticos e infecções recorrentes (FUSCO et al., 2011). Há casos em que não ocorre exposição óssea quando é usado o denosumab, devido à sua baixa toxicidade em comparação aos bisfosfonatos. (MALAN et al., 2012; FORNIER et al., 2010; GREY E REID, 2006).

A mandíbula costuma ser mais afetada do que a maxila, e a razão para isso é controversa, uma vez que vários fatores podem estar incluídos, como: a elevada remodelação óssea, e por isso, maior acumulação de antirreabsortivos nesse local; as características anatômicas do local e do osso alveolar, a sua camada fina epitelial; o estresse causado pela mastigação; doença periodontal; e ainda o fato de se tratar de uma zona irrigada por ramos terminais, que não pode ser compensada por perfusão periférica nem pela gengiva ou tecido periodontal (GUERREIRO, 2015).

TRATAMENTO DA MRONJ

O tratamento recomendado consiste em bochecho com clorexidina 0,12% em pacientes que apresentem apenas exposição óssea, sem nenhum sinal ou sintoma de infecção, para preveni-la. Pacientes que apresentem além de exposição óssea, dor e evidência clínica de infecção, devem fazer uso de analgésico, antiinflamatório não esteroidal e antibiótico, além de tratamentos alternativos que podem aliviar a dor nesse caso, como: desbridamento das lesões, câmara hiperbárica e laserterapia. O desbridamento das lesões constitui-se de remoção do osso necrótico; já na câmara hiperbárica o paciente respira oxigênio puro; e a laserterapia estimula a cicatrização. Já os pacientes que, além disso, apresentam fenda patológica, fístula ou osteólise, devem sofrer a remoção cirúrgica do osso necrótico, em casos de sequestros ósseos bem definidos. Porções soltas de sequestro ósseo devem ser removidas sem expor osso saudável. Dentes sintomáticos que se encontrem em osso exposto necrótico podem ser removidos, uma vez que é pouco provável que a extração exacerbe o processo necrótico (GUERREIRO, 2015).

Para prevenção e tratamento de lesões de MRONJ temos também o uso da ozonioterapia, cujo objetivo é restaurar a fisiologia normal do osso e prevenir superinfecções por meio da preservação do sistema antioxidante, estímulo do sistema circulatório, aumento de células vermelhas e concentração de hemoglobina e estímulo do metabolismo de cálcio, ferro e fósforo. Além de atuar como analgésico moderado, quando administrado em doses terapêuticas, o ozônio não traz prejuízo aos tecidos (RIPAMONTI et al, 2011).

As propriedades bactericidas e regenerativas do ozônio agem na reintegração óssea dos maxilares, proporcionando um tratamento atraumático para o reparo do tecido ósseo e gengival, e permitindo uma melhor qualidade de vida aos pacientes que usam antirreabsortivos, evitando uso de antibióticos e procedimentos invasivos como múltiplas cirurgias (RIPAMONTI et al., 2011).

Com concentrações mais baixas, o ozônio impede a resistência de microrganismos, ativando o sistema imunológico e modulando o processo de inflamação, cicatrização e reparo tecidual, e em altas concentrações o gás elimina mais rapidamente bactérias, fungos, vírus e parasitas (JYOTI et al., 2013).

Para prevenir possíveis alterações em pacientes que possam apresentar fatores de risco na instalação de implantes dentários, o uso de agregados plaquetários têm mostrado eficácia para a cicatrização de lesões crônicas e agudas, devido ao aumento da vascularização, e vêm sendo uma excelente fonte de fatores de crescimento, melhorando e potencializando a qualidade da regeneração tecidual. Com resultados eficazes, a utilização de PRF durante a cirurgia de instalação de implantes diminui as complicações pós-cirúrgicas e o aparecimento de MRONJ (MOZZATI et al, 2015).

EXAME CTX (TELOPEPTÍDEO TERMINAL C)

CTX são fragmentos do colágeno liberados durante a remodelação óssea. Também chamado de colágeno tipo I ou telopeptídeo C-terminal, é um produto da degradação do colágeno, que pode ser usado como marcador da reabsorção óssea, e é medido através de um exame sanguíneo que avalia a dosagem do CTX. Pacientes com osteoporose, Doença de Paget, usuários de corticoide, e crianças costumam ter níveis elevados de CTX. No caso de pacientes usuários de bifosfonatos, ocorre uma redução significativa dos níveis de CTX, podendo ser um padrão utilizado para avaliar o risco de osteonecrose (MORAES et al, 2014).

Podemos considerar os valores do CTX sérico como sendo normais de 300 a 600 pg/ml, de risco mínimo de 150 a 299 pg/ml, de risco moderado de 101 a 149 pg/ml, e de risco elevado valores menores que 100 pg/ml (NETO E GOUVEIA, 2015).

Embora estudos selecionados tenham rejeitado a eficácia do exame de CTX, alguns autores relataram que esse exame é útil clinicamente e pode ser usado para identificar risco aumentado de MRONJ, permitindo assim um adequado plano de tratamento e indicando possíveis candidatos a “Drug Holiday”, uma interrupção temporária no uso do medicamento, antes de procedimentos cirúrgicos (MARX et al, 2007). Foi constatado que os níveis de CTX não se correlacionam com o número e tamanho de lesões em pacientes já estabelecidos com osteonecrose. Mesmo naqueles pacientes com áreas de osteonecrose, valores do teste CTX foram encontrados dentro do limite normal. Vale ressaltar o estudo feito numa revisão

sistemática indicando que o teste CTX não possui previsão nem capacidade de detectar o risco de osteonecrose em pacientes que usam antirreabsortivos (DAL et al., 2016).

A dosagem dos níveis séricos de CTX (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I) foi muito empregada em usuários de bifosfonatos que necessitavam de procedimentos cirúrgicos, uma vez que é um marcador de reabsorção óssea. Uma revisão sistemática da literatura com meta-análise sobre o tema concluiu que não há evidência científica suficiente para considerar o nível sérico do CTX como fator que diagnostique o possível desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (ENCISO et al., 2016).

EPIDEMIOLOGIA

A frequência de osteonecrose dos maxilares em pacientes com osteoporose é menor que 0.001% pessoas por ano para uso de bifosfonatos via oral, e de 0.04% para bifosfonatos por via intravenosa (IV). A incidência de osteonecrose é de 1.04-1.69% a cada 100.000 pacientes por ano para bifosfonatos orais, e de 0-9% a cada 10.000 pacientes por ano para bifosfonatos intravenosos.

No caso de pacientes oncológicos, a incidência é 1-10% dos pacientes. Quando o medicamento utilizado é o ácido zoledrônico, a variação é de 0.7-6.7%; o denosumab, de 0.7-1.9%; e se forem inibidores de angiogênese, de 0.2%. A MRONJ é menos comum em maxila (27,2%) do que na mandíbula (70.6%), podendo surgir ao mesmo tempo na mandíbula e maxila, com incidência de 2.2%. Bifosfonatos têm preferência por ossos com alta capacidade de remodelação, como o processo alveolar, que é estimulado cerca de 10 vezes mais que os demais ossos do corpo humano, apontando assim uma maior incidência de MRONJ nos maxilares. Dentre os grupos de risco, as mulheres no período pós-menopáusico são as mais acometidas devido à osteoporose e o câncer de mama (BARRIVIERA, 2018).

DISCUSSÃO

TEMPONI et al (2015) afirmam que bifosfonatos se tornaram a principal classe de medicamentos utilizada mundialmente para o tratamento da osteoporose, principalmente em mulheres pós-menopausa, doença de Paget, hipercalcemia, osteomielite crônica, metástases ósseas e algumas outras doenças metabólicas.

Porém , segundo NEVES et al (2013), MAEDA E LAZARETTI- CASTRO (2014), SANTOS et al (2016), a utilização prolongada de bifosfonatos aumenta o risco das complicações associadas à classe dos antirreabsortivos, dentre elas, as mais preocupantes, a osteonecrose dos maxilares, relatada pela primeira vez em 2003, e a fratura atípica do fêmur, principalmente em mulheres no período pós-menopáusico. Nessa fase, evidências demonstram que o início da perda óssea ocorre 2 a 3 anos antes da última menstruação, e devido à privação de estrogênio, essa perda é acelerada com a menopausa.

CAIRES et al (2016) esclarecem que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2013, emitiu alerta aos médicos a respeito da segurança da utilização dos bifosfonatos em longo prazo, recomendando interromper o tratamento após três anos.

Segundo RIBEIRO (2018), faz-se de suma importância uma anamnese criteriosa e detalhada, principalmente com mulheres no período pré e pós-menopáusico que fazem uso dos bifosfonatos, sendo de responsabilidade do profissional conscientizar e educar o paciente nos cuidados de higienização oral, evitando assim a cárie e a doença periodontal; indicar antimicrobianos e antibióticos; fazer revisões periódicas para reavaliar e preservar o quadro clínico, assim como eliminar possíveis hábitos de tabagismo e ingestão de álcool.

RIBEIRO (2018) também afirma que a terapias variadas também podem contribuir para estabilização da osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (e quando não for possível a remissão total da mesma) como: a antibioticoterapia que é consenso em 95% dos estudos, sendo mais eficaz quando combinado a cirurgia e/ou desbridamento ósseo; o plasma rico em plaquetas; a terapia com laser de baixa potência, sendo mais eficiente quando associada à antibioticoterapia, cirurgia, plasma rico em plaquetas e desbridamento não cirúrgico; e a ozonioterapia com uma taxa de sucesso considerável.

Como a implantodontia tem um perfil multidisciplinar, vale falar a respeito da ortodontia, já que CONSOLARO E MARIA FERNANDA (2008) relatam que o uso de antirreabsortivos poderia contra indicar um tratamento ortodôntico simultâneo. Mas mesmo com trabalhos inerentes ao assunto, não há evidências científicas, resultados ou metodologias que confirmem esta teoria. Lembrando que os bifosfonatos não atuam para interferir e sim restaurar o equilíbrio da remodelação óssea.

E no caso da endodontia, sabe-se que o ideal para um paciente que utilize antirreabsortivos por via oral ou endovenosa, é instaurar medidas preventivas antes da administração de bifosfonatos, e um prévio e detalhado tratamento odontológico com eliminação de focos de contaminação. Na necessidade de intervenção, os autores FELIPE et al (2010) descrevem o tratamento endodôntico como o mais adequado ao invés de cirurgias, pois

a chance é maior de manter a infecção restrita ao sistema de canais radiculares. Logo fica evidente a importância de manutenção da odontometria de trabalho dentro do conduto radicular, antes do limite cemento-dentina-canal, de modo a evitar uma disseminação de microrganismos e consequentemente uma contaminação óssea de pacientes que façam ou fizeram uso crônico ou de altas doses de antirreabsortivos.

Segundo VASCONCELLOS et al (2017), a osteonecrose se caracteriza radiograficamente por aumento da radiopacidade na porção das cristas ósseas alveolares. Enquanto STARLING (2018) mostra que radiografias panorâmicas podem ser consideradas para o diagnóstico de MRONJ (aparência de algodão doce), e que para dar informações tridimensionais da extensão da lesão, detectar estágios precoces e esclarecer se existem fraturas patológicas ou sinais de sinusite, temos as tomografias computadorizada (osteoesclerose e sequestro ósseo) e de feixe cônico (osteólise e ruptura cortical).

BARRIVIERA (2018) relata que para a “Drug Holiday” seriam necessários mais estudos para avaliar se os pacientes que utilizam antirreabsortivos devem descontinuar seu uso previamente a intervenções cirúrgicas, o que poderia prevenir a osteonecrose. A AAOMS (American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons) propõe a suspensão do medicamento por 2 meses antes de qualquer cirurgia oral. Deve haver um acordo entre médico e dentista para ajustar a melhor possibilidade terapêutica.

De acordo com MARX et al (2007), a taxa de aumento nos níveis de CTX é de 25,9 pg /ml por mês após a suspensão de uso dos bifosfonatos. Assim, o medicamento deve ser descontinuado até o nível CTX exceder um valor de 150 pg / ml até 299 pg/ ml.

GELAZIUS et al (2018).sugerem em uma revisão sistemática, que os pacientes tratados com antirreabsortivos por via intravenosa parecem ter uma chance maior de desenvolver osteonecrose da mandíbula relacionada ao implante. O grupo de pacientes tratado por via oral pareceu ter resultados mais bem sucedidos. A colocação de implantes em pacientes tratados com antirreabsortivos por via oral pode ser considerada segura, porém com precauções.

WALTER et al (2016), relatam em outra revisão sistemática que uma reabilitação com implantes bem-sucedida é viável em pacientes que recebem terapia antirreabsortiva. O risco de desenvolvimento de osteonecrose precisa ser explicado ao paciente, tornando-se essencial uma avaliação de risco individual, levando em conta a doença com a cicatrização da ferida e os medicamentos usados. E se possível, enxertos ósseos devem ser evitados, e uma profilaxia antimicrobiológica pré-operatória é altamente recomendada nestes pacientes.

CONCLUSÃO

Devido às sérias complicações associadas ao tratamento com antirreabsortivos, é imprescindível que seja precedida uma consulta com o cirurgião dentista, visando medidas preventivas: esclarecer o paciente quanto aos fatores de risco para desenvolvimento da osteonecrose; consultas frequentes para avaliar as condições orais e controle da higiene; monitoramento radiográfico; revisão semestral; cáries, problemas periodontais, edemas e focos de infecção devem ser tratados; evitar cirurgias (exodontias, implantes, estética periodontal, após início da terapia antirreabsortiva); quando necessário o caso deve ser discutido entre o médico e o cirurgião dentista; monitoramento do tecido ósseo através do exame de CTX. Essas medidas possibilitarão ao profissional uma melhor análise dos casos de reabilitação oral com implantes, diminuindo possíveis riscos de desenvolvimento da lesão de osteonecrose, melhorando o tratamento, prognóstico e qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- APARECIDA, BROZOSKI. et al. HOMEM. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos/ Biphosphonaterelatedosteonecrosisofthejaw. **Rev. Bras. Reumatol**, 2012.
- BARRIVIERA, FERNANDO A. Medication Related to Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): The state of the art. 2018. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – **Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília).**
- CAIRES, ELLEN LUZ PEREIRA et al. Tratamento da osteoporose pós-menopáusica: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. Fortaleza. **Ver Bras. Reumatol.** 2016. http://dx.doi.org/10.2016/j.rbr.2016.12.001
- CASTRO LF, SILVA ATA, CHUNGMC, FERREIRA A, FERREIRA E. Bisfosfonatos (BFs) como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. **Quim. Nova**. 2004; 27 (3): 456-460.

- CONSOLARO, ALBERTO; CONSOLARO, MARIA FERNANDA M-O. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. **Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop.Facial** vol.13 no.4 Maringá July/Aug. 2008.
- DAL KJ, et al. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: a systematic review**, Int J Oral MaxillofacSurg**(2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.009)
- DOMB, WILLIAM C. "Ozone Therapy in Dentistry: A Brief Review for Physicians."**Interventional Neuroradiology** 20.5 632–636. PMC. Web. 9 Dec. 2015.
- ENCISO R, KEATON J, SALEH N, AHMADIEH A, CLARK GT, SEDGHIZADEH PP. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. **J Am Dent Assoc**. 2016; 147 (7):551-60).
- EZRA A, GOLOMB G. Administration routes and delivery system of bisphophonates for the treatment of bone resorption. **Adv Drug Deliv Ver**. 2000; (42): 175-95.
- FLEISCH H.Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Res**. 2002; 4 (1):30-34.
- FORNIER, M. N. Denosumab: Second chapter in controlling bone metastases or a new book? **Journal of Clinical Oncology**, 28 (35), 5127–5131. 2010.
- FREITAS, NAYARA RIBEIRO DE et al. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. **Med. Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.** Uberlândia, p. 217-224. Mar. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/doi: 10.4317/med oral. 20920>. Acesso em: 21 ago. 2016.
- FUSCO, V., GALASSI, C., BERRUTI, A., CIUFFREDA, L., ORTEGA, C., CICCONE, G., BERTETTO, O. Osteonecrosis of the jaw after zoledronic acid and denosumab treatment. **Journal of Clinical Oncology**, 29(17), 521–522. 2011.
- GELAZIUS R, POSKEVICIUS L, SAKAVICIUS D, GRIMUTA V, JUODZBALYS G. Dental implant placement in patients on bisphosphonate therapy: a systematic review. **JOralMaxillofacRes** 2018;9(3):e2).URL: http://ejomr.org/JOMR/archives/2018/3/e2/v9n3e2.pdf doi:10.5037/ jomr.2018.9302.
- GUERREIRO IP. Influência dos bifosfonatos nos implantes orais: revisão bibliográfica. Monografia (Graduação em Odontologia) -**Instituto Superior de ciências Egas Moniz,** 2015.

- GREY, A., & REID, I. R. Differences between the bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. **Therapeutics and Clinical Risk Management,** 2(1), 77-86. 2006.
- JAVED, SVEN OTTO, CHRISTOPHPAUTKEA, TIM VAN DEN WYNGAERTB, C, DANIELA NIEPELD, MORTEN SCHODTE. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. Cancer treatment reviews 69 (2018) 177-187**journal homepage: www.elsevier.com/locate/ctrv**
- JYOTI, P., NAGATHAN, V. M., RAO, S. M., &BHEEMAPPA, F. B. (2013). Ozone in Dental Therapy : An Outlook**. International Journal of Clinical Dental Science**, 4(1), 4-8; 2013.
- LIECHOCKIDGL. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos e sua relação com a implantodontia: revisão de literatura e relato de caso. Monografia (Especialização em Implantodontia) - **Departamento de Estomatologia, Universidade Federal do Paraná**, 2013.
- MAEDA, SERGIO SETSUO; LAZARETTI-CASTRO, MARISE. An Overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. São Paulo. **Arq. Bras Endocrinol Metab**. 2014; 58/2.
- MALAN, J., ETTINGER, K., NAUMANN, E., &BEIRNE, O. R. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology,** 114(6), 671–676. 2012.
- MARX, RE. Pamidronate (Aredia) and zolendronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **JOralMaxillofacSurg.** 61:1115-7; 2003.
- MARX, R. E., SAWATARI, Y., FORTIN, M., &BROUMAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,** 63 (11), 1567–1575. 2005.
- MARX RE, CILLO JE JR, ULLOA. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg.**, 65(12):2397-410. 2007.
- MIGLIORATI CA, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACOBSEN PL, SIEGEL MA, WOO SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an

American Academy of Oral Medicine position paper**. J Am Dent Assoc**. 2005 Dec; 136 (12):1658-68.

- MORAES SLC, AFONSO AMP, SANTOS RG, MATTOS RP, OLIVEIRA MTF, BARBOSA DG. Osteonecrose mandibular: uma complicação do uso de bifosfonatos. **Conduta Médica**. 2014: 59; 24-28.
- MOZZATI M, ARATA V, GIACOMELLO M et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-endoret in osteoporotic women inderbiphosphonste therapy. **J CraniofacSurg**.2015 May; 26 (3): 749-55, 2015.
- NETO T, GOUVEIA H. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB) – artigo de revisão. **Rev da Associação dos Médicos Estomatologistas Portugueses**. 2012: 13-15.
- NEVES, INÊS; MORAIS, ANTONIO; MAGALHÃES, ADRIANA. Osteonecrose da mandíbula associada aos bifosfonatos em doentes com cancro do pulmão. Porto, Portugal. **Rev Port. Pneumol.** 2013; 19(5):228-232.
- PATEL, S., CHOYEE, S., UYANNE, J., NGUYEN, A. L., LEE, P., SEDGHIZADEH, P. P., LE, A. D. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. **Oral Diseases,** 18(7), 625–632. 2012.
- RIBEIRO, GUILHERME H.et al. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. Florianópolis. **Braz J Otorhinolaryngol**. 2018; 84 (1): 102-108.
- RÍNCON IH, RODRÍGUEZ IZ, TAMBAY MC, MORENO JJM. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates: report of fifteen cases: therapeutic recommendations. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2007; 12: 267-71.
- RIPAMONTI, C. I., CISLAGHI, E., MARIANI, L. &MANIEZZO, M. Efficacy and safety of medical ozone (O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. **Oral Oncology**, 47, 185-190. 2011.
- RUGGIERO SL, DODSON TB, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, MEHROTRA B, O'RYAN F: American association of oral and maxillofacial

surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update**.** **J Oral MaxillofacSurg72**: 1938-56, 2014.

- RUGGIERO, S. L. (2015). Diagnosis and Staging of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, 27 (4), 479–487.
- SAMPAIO, FELIPE CAVALCANTI; VELOSO, HELOÍSA HELENA PINHO; BARBOSA, DANIELLE DO NASCIMENTO. Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre**, v. 51, n. 1, p. 31-38, Jan/abr., 2010.
- SANTOS, P. S. S.; OLIVEIRA, M. A.; FÉLIX, V. B.; Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. **Rev. Bras. Ortop**, v.46, n. 5, 2011.
- SANTOS, LUCIANO CINCURÁ SILVA et al. Influência do Uso de Bifosfonatos em Pacientes Submetidos a Implantes Dentários. Bahia. **Revista Bahiana de Odontologia.** 2016 Mar; 7(1): 22-30.
- STARLING, ISABELA RIZEL NOGUEIRA. Tratamento de osteonecrose extensa associada ao uso de antirreabsortivos: relato de caso e revisão de literatura. Belo Horizonte; s. n; Tese em Português/ **BBO-Odontologia**. 2018. 53 p. ilus, tab.
- TEMPONI, EDUARDO FROIS; JUNIOR, LÚCIO HONÓRIO DE CARVALHO; COSTA, LINCOLN PAIVA. Fratura Femoral Atípica devida a uso crônico de bifosfonato. Relato de Caso. Belo Horizonte. **Ver. Bras. Ortop.** 2015; 50 (4): 482-485.
- UYANNE J, CALHOUN CC, LE AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. **Dent Clin North Am** 2014; 58(2):369-84
- VASCONCELOS, MAYARA MIRANDA DA SILVA; BELA, MARCELLA CAVALCANTI VILLA; SOBRAL, ANA PAULA VERAS. Osteonecrose por Uso de Bifosfonatos: Revisão Sistemática da Literatura. Pernambuco. **Ciencias Biológicas e de Saúde Unit., Facipe,** v. 3, nº 2, p. 77-88, Novembro 2017, periódicos.set.edu.br
- VILELA-CARVALHO LN, TUANY-DUARTE N, ANDRADE-FIGUEIREDO M, LÓPEZ- ORTEGA K. Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención. **Rev. CES Odont** 2018; 31(2): 48-63.

- WALTER C, SAGHEB K, BITZER J, RAHIMI-NEDJAT R, TAYLOR KJ. Analysis of reasons for osteonecrosis of the jaws. **Clin Oral Investig**.2014; 18(9):2221–6.doi:10.1007/s00784-014-1205-6.
- WALTER ET AL. **International Journal of Implant Dentistry** (2016) 2:9 DOI 10.1186/s40729-016-0041-7 Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review. Christian Walter, Bilal Al-Nawas, Tim Wolff, EikSchiegnitzand Knut A. Grötz.