Faculdade Sete Lagoas-FACSETE

ANA PAULAVIEIRA DE CARVALHO LIMA

BIFOSFONATOS E SUA INFLUÊNCIA EM IMPLANTES DENTÁRIOS

VITÓRIA - ES

2020

Ana Paula Vieira de Carvalho Lima

BIFOSFONATOS E SUA INFLUÊNCIA EM IMPLANTES DENTÁRIOS

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Senso da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para conclusão do Curso de Especiação em Implantodontia.

Orientador: Prof. Me.Felipe Assis Rocha.

VITÓRIA - ES

2020

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

Monografia intitulada **"BIFOSFONATOS E SUA INFLUÊNCIA NOS IMPLANTES DENTÁRIOS"**de autoria da aluna**Ana Paula Vieira de Carvalho Lima**

Aprovada em 10/07/2020 pela banca constituída dos seguintes professores:



Prof. M.e Dr. Levingstom Rubens Sousa Rocha – FACSETE



Prof. M.e Felipe Assis Rocha – FACSETE



Prof.ª M.e Julia Rocha de Moraes – FACSETE

Vila Velha, 10 de julho 2020.

Faculdade Sete Lagoas – FACSETE
Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170 _ Sete Lagoas, MG
Telefone (31) 3773 3268 - www.facsete.edu.br

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por mais esta oportunidade de crescimento em minha vida profissional, e por possibilitar superar mais este desafio.

Agradeço aos meus professores Levingstom Rubens Sousa Rocha e Felipe Assis Rocha pelas orientações deste trabalho, pela paciência e dedicação imensurável no curso de especialização, o qual me inspirou.

Agradeço à minha família, especialmente meu marido Rodrigo de Souza Lima e meu filho Rafael Vieira de Carvalho Lima por não me deixarem desistir nos momentos mais difíceis, mesmo eu precisando estar ausente.

Agradeço aos meus amados pais, Ronaldo e Teresinha, pelo constante apoio e incentivo. À minha irmã Manoela Carvalho Quadros e a todos os meus familiares que diretamente e indiretamente contribuíram.

Agradeço também à amiga Welita de Cássia Durães Mareto pela força e apoio que foram muito importantes para a conclusão deste trabalho.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

Os bifosfonatos (BFs) são medicamentos amplamente utilizados para o tratamento de doenças ósseas, pois têm propriedade quelante sobre os íons cálcio, unindo-os à hidroxiapatita das superfícies em ossos em remodelamento. Diminuem potencialmente a reabsorção e remodelação óssea. Essa ação resulta no aumento da resistência do osso. Apesar de seus benefícios, eles vêm sendo relacionados, desde 2003 a uma debilitante patologia, cujas manifestações clínicas acometem exclusivamente a mandíbula e a maxila, denominada de “osteonecrose dos maxilares”.O objetivo deste trabalho é revisar na literatura cientifica sobre o uso do fármaco BFs, relacionando-os com a instalação de implantes dentários e seus possíveis riscos.Os sintomas mais comuns são dificuldades em comer, falar, inchaço, dor, sangramento, parestesia do lábio inferior e perdas dentárias,afetando negativamente a qualidade de vida destes pacientes.Embora ocorra com mais frequência em pacientes oncológicos, os quais utilizam BFs intravenosos, pacientes usuários de BFs orais para tratamento de osteoporose também se encontram no grupo de risco, principalmente quando procedimentos odontológicos cirúrgicos como exodontias e implantes dentários são realizados. Alguns autores consideraram o tratamento com BFs como contra-indicação para a instalação de implantes, pois acreditam que esta condição é um efeito colateral do tratamento, apresentando como uma complicação tardia. Porém, alguns autores mostraram que a incidência de falência do implante foi mínima em pacientes que usam BFs orais e intravenosos e concluíram que os implantes dentários em pacientes submetidos à terapia com esses medicamentos podem osseointegrar e permanecerem funcionalmente estáveis. Não há consenso em relação a instalação de implantes dentários em pacientes submetidos a terapia com Bifosfonatos, evidenciando assim a necessidade de mais pesquisas na área. É prudente que antes da colocação do implante, o dentista e o paciente devam discutir os riscos, benefícios e o tratamento deve ser realizado de forma individualizada de acordo com a situação clínica de cada paciente.

Palavras chave: Bifosfonato. Cirurgia Oral.Implantes dentários. Osteonecrose.

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs widely used to treat bone diseases, because they have a chelating property on calcium ions, joining them to the hydroxyapatite of the surfaces in remodeling bones. They potentially decrease bone resorption and remodeling. This action results in increased bone strength. Despite their benefits, they have been linked, since 2003, to a debilitating pathology, whose clinical manifestations affect exclusively the mandible and the maxilla, called “osteonecrosis of the jaws”. The objective of this work is to review the scientific literature on the use of pharmaceutical BFs, relating them to the installation of dental implants and their possible risks. The most common symptoms are difficulties in eating, speaking, swelling, pain, bleeding, paresthesia of the lower lip and tooth loss, negatively affecting the quality of life of these patients. Although it occurs more frequently in cancer patients, who use intravenous BFs, patients who use oral BFs to treat osteoporosis are also at risk, especially when surgical dental procedures such as extractions and dental implants are performed. Some authors considered treatment with BFs as a contraindication for the installation of implants, as they believe that this condition is a side effect of treatment with BFs, presenting as a late complication. However, some authors have shown that the incidence of implant failure was minimal in patients using oral and intravenous bisphosphonates and concluded that dental implants in patients undergoing therapy with these drugs can osseointegrate and remain functionally stable. There is no consensus regarding the installation of dental implants in patients undergoing therapy with BFs, thus evidencing the need for further research in the area. It seems prudent that before placing the implant, the dentist and the patient should discuss the risks, benefits and the treatment should be carried out individually according to the clinical situation of each patient.

Keywords: Bisphosphonate. Oral surgery. Dental implants. Osteonecrosis.

LISTA DE SIGLAS

AAOMS - Associação Americana de Cirurgiões Orais

BF - Bifosfonato

BFs - Bifosfonatos

ONMB -Osteonecrose dos Maxilares induzida por Bifosfonatos

VO - Via Oral

VI -Via Intravenosa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 9

2 PROPOSIÇÃO 11

3 METODOLOGIA 12

4 REVISÃO DE LITERATURA 13

4.1 BIFOSFONATOS 13

4.1.1 Definição 13

4.1.2 Tipos 13

4.1.3 Mecanismo de Ação 14

4.1.4 Vias de Admnistração e Indicações terapêuticas 14

4.2 OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BIFOSFONATOS (ONMB) 15

4.2.1 Histórico 15

4.2.2 Definição 16

4.2.3 Fisiopatologia 16

4.2.4 Fatores de Risco 17

4.2.5 Aspecto radiográfico 18

4.3 TELOPEPTÍDIO C TERMINAL-CTX 18

4.4 FÉRIAS DA DROGA 20

4.5 IMPLANTES DENTÁRIOS E BIFOSFONATOS 21

4.6 PREVENÇÃO E TRATAMENTO SUGERIDO EM CASO DE ONMB 32

5 DISCUSSÃO 34

6 CONCLUSÃO 38

REFERÊNCIAS 39

1 INTRODUÇÃO

A importância de diversos fármacos no mercado para combater as inúmeras patologias conhecidas atualmente é incontestável. Porém, da mesma forma podemos afirmar que os efeitos adversos ainda são desconhecidos pelos profissionais da saúde.

Os Bifosfonatos são medicamentos análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um regulador endógeno da mineralização óssea, que tem a propriedade quelante sobre os íons cálcio, unindo-os à hidroxiapatita das superfícies em ossos em remodelamento. Diminuem potencialmente a reabsorção e remodelação óssea porque inibem os osteoclastos maduros bem como de seus precursores. Essa ação resulta no aumento da resistência do osso. Desse modo, é amplamente utilizado por pacientes portadores de doença que causam perda da massa óssea, como Doença de Paget, metástase óssea (do câncer de mama e de próstata), mieloma múltiplo e osteoporose (FLEISH 1998; RUGGIERO, 2009).

Apesar dos benefícios associados ao tratamento com bifosfonatos, esses medicamentos vêm sendo relacionados desde 2003 a uma debilitante patologia, cujas manifestações clínicas acometem exclusivamente a mandíbula e a maxila, denominada de “osteonecrose dos maxilares”, a ONMB (MARX, 2003; RUGGIERO, 2009).

Os sintomas mais comuns são dificuldades em comer, falar, inchaço, dor, sangramento, parestesia do lábio inferior e perdas dentárias. As lesões podem ser visualizadas em radiografias, em média após 3 anos de medicamento. Podem ficar assintomáticas durante semanas ou meses até ser reconhecida pela exposição óssea na cavidade oral. Tal patologia afeta negativamente a qualidade de vida e produz significativa morbidade nos pacientes que apresentam a doença (AAOMS, 2007).

Embora existam relatos de casos de ONMB na osteotomia de implantes, a relativa escassez, apesar do grande número de pacientes que recebem implantes dentários, é tranquilizador. As taxas de sucesso para implantes

colocados em pacientes recebendo tratamento com BF parece não ser diferente no curto prazo (ou seja, menos de 10 anos) em relação das taxas de sucesso de implantes colocados em pacientes sem histórico de tratamento com BFs (HELLSTEIN et al., 2011).

Os avanços médicos tornaram possível o aumento da taxa de sobrevida de pacientes medicamente comprometidos, aumentando assim a prevalência de pacientes que solicitam a reabilitação total ou parcial de seus maxilares com implantes dentários. Isso se deve a alta taxa de sucesso dessa técnica cirúrgica e seus benefícios para a função e qualidade de vida. Diante disso esse trabalho visa revisar os conhecimentos atuais sobre a relação do fármaco bifosfonato e a implantodontia, a fim de proporcionar informações aos profissionais que buscam a qualidade de vida de seus pacientes.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho, por meio de revisão de literatura, visa revelar informações sobre a relação que o fármaco bifosfonato, utilizado por pacientes com doenças que causam perda de massa óssea, tem com o tratamento com implantes dentários e seus possíveis riscos.

3 METODOLOGIA

Este trabalho apresenta uma revisão de literatura, realizando uma pesquisa extensa nas bases de dados Scielo, Bireme, PubMed e Science Direct e Google Acadêmico, entre os anos 2003 e 2019, nos idiomas português e inglês utilizando as palavras-chave “bifosfonatos”, “cirurgia oral”, “implantes dentários” e “osteonecrose”. Incluindo artigos relevantes ao tema do trabalho, e que utilizaram exclusivamente seres humanos nos estudos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 BIFOSFONATOS

4.1.1 Definição

Os bifosfonatos são análogos químicos de longa duração da substância endógena denominada ácido pirofosfórico, que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural de curta duração da reabsorção óssea (LICATA, 1997).

São utilizados no tratamento de desordens ósseas como hipercalcemia relacionada à disseminação nos ossos de neoplasias malignas principalmente câncer metastático e mieloma múltiplo, além de serem usados também, por exemplo, em casos de osteoporose, entre outros. Eles possuem importante função no metabolismo ósseo, fazendo com que a massa óssea aumente e dessa forma o risco de fratura seja menor (LICATA, 2005).

Se diferem do pirofosfato por possuírem a ligação dos grupos fosfatos realizados por um átomo de carbono no lugar do átomo de oxigênio, o que permite uma gama de possíveis ligações. Ligam-se fortemente aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea mineralizada por longo período, especialmente onde existe acentuada atividade de formação e reabsorção óssea. Apresentam efeito antiangiogênico e capacidade de causar necrose óssea avascular (ROGERS et al.,2000).

4.1.2Tipos

Esta classe de medicamentos pode ser subdivida em dois grupos com diferentes modos de ação celular:
BFs de primeira geração, não nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato e os de segunda e terceira geração, nitrogenados (pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zolendronato) (DRAKE; CLARKE, LEWIECKI, 2015).

4.1.3 Mecanismo de Ação

Eles funcionam de maneira diferente de acordo com a estrutura química. Os não nitrogenados são metabolizados rapidamente pelos osteoclastos resultando na apoptose dos mesmos, diminuindo assim a reabsorção óssea. Esses não causam necrose óssea (MARX 2007). Já os nitrogenados são considerados de maior potência, visto que o nitrogênio não é metabolizado e acaba se acumulando nos tecidos ósseos, afetando também a capacidade de formação da borda enrugada dos osteoclastos interferindo assim na reabsorção. A maioria dos casos de falha de implante e osteonecrose por BF relatada na literatura está relacionada a BF contendo nitrogênio (ZAHID; WANG; COHEN, 2011, RUSSEL, 2011).

4.1.4 Vias de Admnistração e Indicações terapêuticas

Podem ser admnistrados por via oral, VO, incluindo alendronato, risedronato, etidronato, tiludronato, por via intravenosa, VI, o pamidronato e zolendronato, e pelas duas vias o ibandronato e clodronato (MONTOYA-CARRALERO et al., 2010). Os BFs orais são aprovadas para o tratamento da osteoporose e osteopenia. Eles têm sido utilizados em menos condições comuns, como doença óssea de Paget e osteogênese imperfeita. Os BFs IV são medicamentos anti-reabsortivos usados para controlar condições cancerígenas, incluindo hipercalcemia maligna, eventos relacionados ao esqueleto, associados à metástases ósseas de tumores sólidos como câncer de mama, próstata e pulmão, e para o tratamento de lesões líticas no cenário de mieloma múltiplo (RUGGIERO et al., 2014). A tabela 1 descreve os tipos de BFs e suas indicações.

Tabela 1 - tipos de bifosfonatos, vias de administração, nome comercial e indicações

Bifosfonato	Nitrogênio	Geração	Via de admnistração	Nome comercial	indicações
Etidronato	Sem	1	V.O.	Didronel	Osteoporose
Clodronato	Sem	1	V.O. e I.V.	Bonefós	Metástase óssea
Tiludronato	Sem	1	V.O	Skelid	Doença de Paget
Pamidronato	Com	2	V.I.	Aredia	Osteoporose Metátase óssea Hipercalcemia maligna
Alendronato	Com	2	V.O	Fosamax	Osteoporose
Risedronato	Com	3	V.O	Actonel	Osteoporose
Ibandronato	Com	3	V.O.e V.I.	Boneviva	Osteoporose
Zolendronato	Com	3	V.I	Zometa	Osteoporose Metátase óssea Hipercalcemia maligna

(MARX, 2005; RUGGIERO et al., 2014).

4.2 OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BIFOSFONATOS (ONMB)

4.2.1 Histórico

Em 2003, Marx descreveu pela primeira vez "osteonecrose avascular" em pacientes com mieloma múltiplo em tratamento com pamidronato e zoledronato. Onde citou 36 casos de exposição óssea dolorosa na mandibula e maxila. 28 deles desenvolveram após extrações dentárias, e 8 espontanemaente. No ano seguinte, Ruggerio et al, publicaram uma revisão de 56 casos de osteonecrose associados à uso de terapia intravenosa com BFs e observou que durante os três anos cobertos pelo estudo, o número de pacientes que apresentaram no centro médico lesões necróticas da mandíbula havia aumentado dramaticamente. A necrose era típica da observada em pacientes recebendo terapia de radiação. No entanto, esses pacientes não estavam sendo tratados com radiação; eles estavam recebendo bifosfonato terapia (RUGGIERO et al, 2004).

4.2.2 Definição

A ONMB é definida pela Associação Americana de Cirurgiões Orais (AAOMS) como a presença de osso exposto não cicatrizado na maxila ou mandíbula, persistindo por mais de oito semanas, em doentes que tomaram bifosfonatos sistêmicos, mas que não receberam radioterapia localizada. Tal patologia afeta negativamente a qualidade de vida e produz significativa morbidade nos pacientes que apresentam a doença (AAOMS, 2007). Em 2014 sugeriram a mudança da nomenclatura para MRONJ pois abrangeria outras medicações antirreabsortivas, além do BF (RUGGIERO et al., 2014).

4.2.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da ONMB ainda não foi totalmente elucidada (RUGGIERO, 2004). A hipótese que melhor explica o desenvolvimento da osteonecrose causada por BF seria uma alteração do *turnover* ósseo. Os osteoblastos e osteócitos vivem cerca de 150 dias, se após a morte deles, a matriz mineral não for reabsorvida pelos osteoclastos, o osteon (estrutura do osso compacto formado por lamelas ósseas que contém capilares sanguíneos e tecido conjuntivo) se torna acelular e necrótico. Associando às características particulares dos ossos dos maxilares, como revestimento mucoso delgado, risco frequente de infecção (meio contaminado), presença de dentes (o que exige remodelação diária ao redor do ligamento periodontal) e potencial constante de trauma (MARX, 2005).

Os pequenos capilares dentro do osso tornam-se involuídos e o osso torna-se avascular. Um colapso espontâneo da mucosa sobrejacente, um trauma ou uma cirurgia nos maxilares geralmente expõe esse osso necrótico que não cicatriza (MARX, 2005). A inibição da angiogênese também é uma hipótese importante na fisiopatologia da ONMB visto que, há uma interrupção no suprimento vascular, desencadeando uma necrose avascular (MINSK, POLSON, 1998; ROGERS et al., 2000).

4.2.4 Fatores de Risco

Os principais fatores de risco estão associados à própria medicação ingerida, como estrutura química, tempo de uso e via de administração. Os nitrogenados têm uma potência maior que os sem nitrogênio, e se for por via IV, aumenta 4,4 vezes o risco desta patologia, principalmente o zolendronato e o pamidronato. Os pacientes que tomam mensalmente para fins oncológicos têm uma prevalência de 3 a 7% de desenvolver a ONMB (SOULAFA, 2011). Há os fatores associados ao indivíduo, como idade, sexo e comorbidades (como diabetes melito), uso crônico de glicocorticoides, de tabaco e álcool(GRANATE-MARQUES et al., 2019). Além fatores traumáticos locais, como doença periodontal ou dentária prévia, trauma da mucosa, exodontias ou outras cirurgias orais com manipulação óssea, que possibilitam um contato de vários tipos de microrganismos com o osso gerando processos infecciosos, sendo a *Actinomyces spp* a colônia mais comum (RUGGIERO, 2004; SCAGLIOTTI et al.,2012; HOLZINGER et al. 2014; KHAN, 2015).

Na população de pacientes com osteoporose, que fazem uso do BF a incidência de ONMB é estimada em 0,001% a 0,01%, marginalmente superior à incidência na população em geral (<0,001%). A incidência de ONMB é maior na população de pacientes oncológicos (1% a 15%), onde altas doses desses medicamentos são usadas em intervalos frequentes (KHAN, 2015; MATSU et al 2016).

Quanto a estimativa para o risco de ONMB em pacientes expostos a BFs VO após extração dentária é de 0,5%, Estimativas para o desenvolvimento de ONMB após extração dentária em pacientes com câncer expostos a BFs IV varia de 1,6 para 14,8%. O risco de desenvolver ONMB em pacientes que estão expostos a medicamentos anti-reabsortivos para outros operações dentoalveolares, como implantes dentários e tratamentos endodônticos ou periodontais, é desconhecido. Na ausência de dados, a AAOMS considera que esse risco seja comparável ao risco associado à extração dentária (RUGGIERO et al., 2014).

4.2.5 Aspecto radiográfico

Nos achados radiográficos apresentam perda óssea alveolar ou reabsorção não causada pela doença periodontal crônica, mudanças no trabeculado ósseo e persistência de osso não extraído em tomadas de extração, espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura e diminuição do tamanho do espaço do ligamento periodontal) e aumento do canal alveolar inferior (GUPTA et al., 2013).As lesões podem ser visualizadas em radiografias, em média após 3 anos de medicamento (AAOMS, 2007).

4.3 TELOPEPTÍDIO C TERMINAL-CTX

Na remodelação óssea ocorre reabsorção e formação óssea. Durante a reabsorção, os osteoclastos secretam ácido clorídrico para dissolver enzimas proteolíticas e minerais ósseas que dissolvem as proteínas da matriz ossea, e durante a formação óssea, os osteoblastos produzem e secretam a matriz osteóide e a mineralizam. Marcadores bioquímicos de rotatividade óssea são liberados durante a remodelação óssea e podem fornecer uma medida da taxa de metabolismo ósseo. Eles compreendem enzimas, proteínas secretadas por osteoblastos e osteoclastos durante a remodelação, produtos de degradação formados durante a reabsorção e precursores liberados durante nova formação óssea. È possível verificar anomalias deste processo em alguns exames (BAIM;MILLER, 2009).

Marx, Cillo, Ulloa (2007), fizeram um estudo para avaliar o risco e a evolução temporal da ONMB. Foram detalhados 30 casos consecutivos e comparados a 116 casos de uso BF IV. E notaram que os resultados do teste de telopeptídeo C-terminal (CTX), sérico em jejum da manhã se correlacionavam com a duração do uso de BF oral e poderiam indicar uma recuperação da remodelação óssea com valores aumentados se o BF oral fosse interrompido. Além disso, observou-se que as férias de drogas associadas aos valores de CTX acima do limite de 150 pg / mL se correlacionavam com a cicatrização espontânea dos ossos ou com uma resposta completa da cicatrização após um

procedimento de desbridamento no consultório. E concluíram que o marcador de supressão óssea do telopeptídeo C-terminal sérico de jejum matinal é uma ferramenta útil para o clínico avaliar riscos e orientar as decisões de tratamento. Tabela2 apresenta os valores de CTX-I (pg/ ml) associando-os ao risco de osteonecrose (Marx, Cillo, Ulloa (2007).

Tabela 2-Valores de CTX-I e risco de ONMB

Valor de CTX-I	**Risco de osteonecrose**
Abaixo de 100 pg/ml	Risco elevado
Entre 100 e 150 pg/ml	Risco moderado
Acima de 150 pg/ml	Risco baixo

(MARX; CILLO; ULLOA, 2007)

Embora a avaliação dos níveis séricos desse marcador não seja um preditor definitivo do desenvolvimento de ONMB, ela pode sugerir uma previsão à uma cirurgia oral. (LAZAROVICI et al., 2010).

Lee e Suzuki (2010), fizeram um estudo prospectivo com 163 pacientes com osteoporose que faziam uso de BFs VO para avaliar se o CTX é um preditor confiável da ONMB associado a BF. 109 pacientes não fizeram o teste pré operatório, 54 o fizera. Foram acompanhados durante 8 semanas. Concluíram que o CTX não é válido para avaliar a previsão de ONMB.

Hutcheson et al. (2014). Fizeram um estudo com 950 pacientes com osteoporose, que usavam BF oral e que precisavam de extrações dentárias. Chegaram à conclusão de que o risco de ONMB para pacientes com osteoporose em uso de bifosfonatos com extrações é de aproximadamente 0,2%. Um nível de CTX menor que 150 pg / ml é sensível e está associado a um risco aproximadamente 3 vezes maior de ONMB.

Porém a eficácia do uso de um marcador sistêmico da renovação óssea para avaliar o risco de desenvolver necrose da mandíbula em pacientes em risco não foi validada. Portanto, o uso de marcadores de regulação óssea como medida do risco de ONMB não é recomendado, embora o comitê apoie

pesquisas contínuas nessa área. Para pacientes que fizeram BFs por menos de 4 anos e não possui fatores de risco clínicos, nenhuma alteração ou atraso na cirurgia planejada é necessária. Isto inclui todo e qualquer procedimento comum aos procedimentos orais e cirurgiões maxilofaciais, periodontistas e outros especialistas. Sugere-se que, se forem colocados implantes dentários, deve ser fornecido consentimento informado relacionado a possível falha a longo prazo do implante e o baixo risco de desenvolver ONMB se o paciente continuar a tomar um agente anti-reabsortivo (RUGGIERO et al., 2014).

4.4 FÉRIAS DA DROGA

O conceito de férias medicamentosas em pacientes que recebem BFs orais que requerem extrações dentárias tem sido uma área contínua de controvérsia, com escassos dados para apoiar as recomendações atuais. O Documento de posição da AAOMS sobre osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos, revisado em 2009, recomendado descontinuar BFs orais por 3 meses antes e 3 meses após cirurgia dentária invasiva - condições sistêmicas permitindo. No entanto, atualmente não há evidências de que a interrupção da terapia com BFs altere o risco de ONMB em pacientes após extração dentária (RUGGIERO et al., 2014).

A interrupção da terapia antirreabsortiva deve ser uma decisão médica baseada principalmente no risco de eventos esqueléticos secundários a baixa densidade óssea (por exemplo, fraturas), e não no risco de desenvolver a osteonecrose (HELLSTEIN et al., 2011).

Kawakita et al., 2017, realizaram um estudo retrospectivo multicênico para avaliar o efeito preventivo de descontinuar BF VO no desenvolvimento da ONMB. 341 pacientes com uso de BF VO, foram submetidos a 850 extrações dentárias. Vários fatores foram avaliados. Os resultados deste estudo não apoiam a descontinuidade da terapia com BF VO antes de extração dentária.

4.5IMPLANTES DENTÁRIOS E BIFOSFONATOS

Com o risco de osteonecrose da mandíbula induzida por BF (ONMB) foi sugerido que todos os procedimentos cirúrgicos eletivos, como colocação de implantes dentários, deveriam ser evitados em pacientes com histórico de uso desta medicação (MARX, 2005).

De acordo com diretrizes da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), nos casos de admnistração por VO por até três anos, o risco diminui, podendo ser inseridos implantes dentários com segurança nesses pacientes. Já nos casos de BFs admnistrados por VI contraindica-se o tratamento com implantes dentários (AAOMS, 2007).

Jeffcoat (2006), publicou 2 estudos prospectivos que sugerem que BFs orais podem não aumentar a incidência de ONMB. No primeiro estudo, 335 pacientes (173 mulheres) foram aleatoriamente designados para um placebo ou 70 mg de alendronato semanalmente por 2 anos, a altura e a segurança óssea alveolar foram examinadas. Nenhuma evidência de dano alveolar foi observada, e não houve menor ocorrência de infecção e perda dentária em o grupo alendronato. No segundo estudo, sucesso do implante em 50 pacientes consecutivos, 25 tomam BFs e 25 indivíduos controle pareados por idade, foi avaliado cegamente por 3 anos. Nenhuma diferença significativa foi vista nos 2 grupos.

Bell e Bell(2008), fizeram um estudo retrospectivo em 2007, que examinaram 42 pacientes que realizaram cirurgia de implantes (101 implantes) e que tomaram BFs de 6 meses a 11 anos antes, e que continuaram tomando de 4 meses a 7 anos após a cirurgia. 5 implantes falharam, o que corresponde a 95% de sucesso, semelhante à de pacientes que não usam BF, pelo mesmo operador. Nenhum desenvolveu ONMB. Todos os 5 implantes foram substituídos com sucesso.

Fugazzoto et al. (2007), fizeram um estudo retrospectivo para avaliar a incidência de complicações em pacientes que faziam uso de BF oral, e que colocaram implantes dentários com e sem extração simultânea, em 61 pacientes. Foram acompanhados por 2 anos após a colocação dos implantes. Não observaram ONMB em nenhum caso, mas uma deiscência tecidual no

caso da extração simultânea de um primeiro molar superior. Concluíram que o histórico de BF oral por mais ou menos 3 anos não foi considerado um fator contribuinte para a ONMB nesses pacientes. No entanto concordam que serão necessários mais estudos.

Grant BTet al., em 2008 publicaram um estudo retrospectivo de 115 pacientes que realizaram implantes dentários entre 1998 e 2006, e que relataram ter recebido terapia com bifosfonato oral. Não foi detectado nenhum caso de ONMB, e 72 fizeram acompanhamento clínico e radiográfico. 26 iniciaram a terapia com BF oral após a cicatrização da cirurgia e 89 iniciaram antes da cirurgia, sendo 33 por pelo menos 3 anos antes. A duração média foi de 38 meses. Houve 2 perdas de implantes. Para os pesquisadores as taxas de sucesso são semelhantes à de pacientes que não fazem uso de BF. Mas sugerem que todos os pacientes que forem submetidos a colocação de implantes devem ser questionados sobre a terapia com BFs, incluindo o medicamento tomado, a dosagem e a duração do tratamento antes da cirurgia. Para pacientes com histórico de tratamento com bifosfonato oral superior a 3 anos e pacientes com tratamento concomitante com prednisona, devem ser considerados testes adicionais e opções alternativas de tratamento.

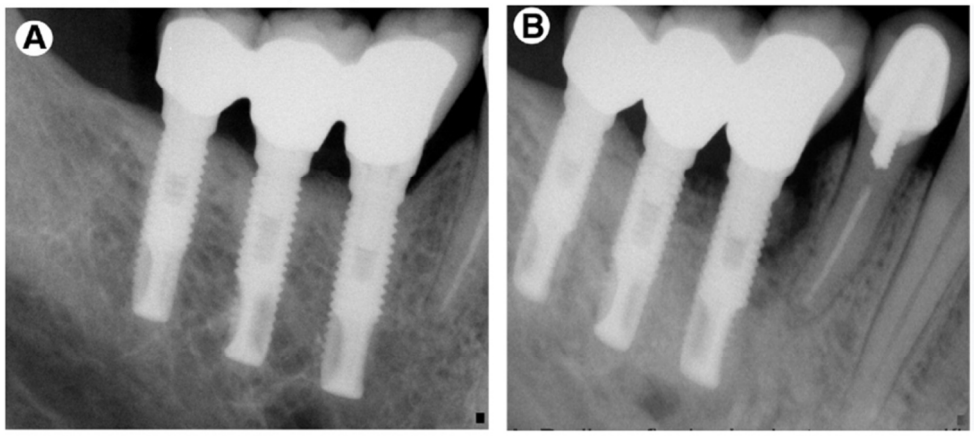
Lazarovic et al. (2009), realizaram um estudo com 101 pacientes, de 2003 a 2008 que desenvolveram ONMB após terapia com BFs, analisando os possíveis eventos desencadeantes desta patologia. Em 16 pacientes foi administrado BF VO, e o restante por IV. Apresentavam várias comorbidades médicas, sendo que em 54% fizeram quimioterapia. 47 pacientes (50%) apresentaram espontaneamente após procedimento cirúrgico dentoalveolar, sendo 10 cirurgias de implantes. Concluíram que são necessárias mais investigações abrangentes. Por fim, proporam que o gerenciamento de pacientes deve excluir biópsias ósseas e o tratamento de escolha é conservador baseado em sequestrectomia e remoção óssea exposta com protocolo de tratamento com antibióticos empíricos.

Madrid e Sanz (2009) realizaram um estudo para avaliar quais riscos pacientes que tomam BF VO, e colocam implantes tem de desenvolver ONMB. Foram 217 pacientes em 4 estudos: 1 prospectivo e 3 retrospectivos. No primeiro,

acompanhou pacientes que usavam BF VO , de 1 a 4 anos antes da cirurgia, e pacientes sem medicação,durante 36 meses. Não houve relato de ONMB e nem de perda de implantes. Nos outros estudos, foram acompanhados pacientes nas mesmas situações, durante 2 a 4 anos, e também obtiveram o mesmo resultado. Concluíram que a colocação de implantes em pacientes que fazem uso por VO por menos de 5 anos, parece seguro em relação a ONMB.

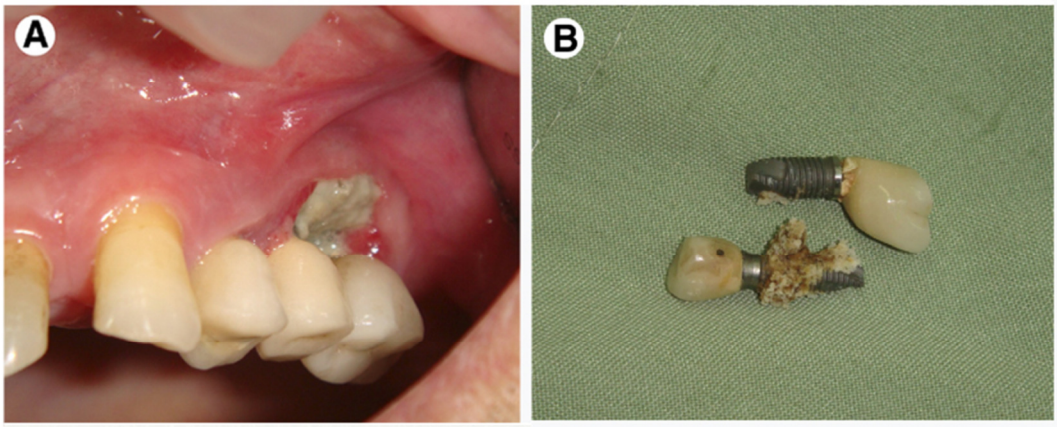
Lazarovici et al. (2010) fizeram um estudo retrospectivo de 2003 a 2009, sobre pacientes que desenvolveram ONMB, associados a implantes dentários. Dos 27 pacientes do estudo, 11 desenvolveram osteonecrose tomando BF VO, e 16 intravenoso, após uma média ente 16,4 meses a 68 meses de terapia. Quando o tratamento de BF foi iniciado antes dos implantes, houve o aparecimento ONMB após uma média de 16 meses. Há dois casos que ilustram bem este trabalho em 2 situações, no primeiro, representado na figura 1, os implantes foram colocados 58 meses antes do início da terapia com BF IV, e após 33 meses de terapia, na radiografia aparece um sequestro ligado para a mesial do implante anterior. Já no segundo caso, representado na figura 2, a ONMB se desenvolveu espontaneamente após 17 meses da colocação de implantes em paciente que iniciou a terapia com BF IV ao mesmo tempo. Concluíram que pacientes em tratamento com BF e que receberam implantes dentários requerem um período de acompanhamento prolongado para detectar qualquer desenvolvimento de ONMB associado a implante dentário.

Figura 1 - ONMB se desenvolvendo espontaneamente em torno de um Implante dentário em um homem de 65 anos com mieloma múltiplo Os implantes foram colocadas 58 meses antes do início da terapia IV com BF (com pamidronato e zolendronato).



A. Radiografia dos implantes na mandíbula posterior direita antes do início da terapia com BF.
B. Radiografia da mesma área 33 meses após iniciando terapia com BF IV, demonstrando um seqüestro ligado para o lado mesial do implante anterior (Lazarovic 2010).

Figura 2 - Paciente de 60 anos, homem, 17 meses após colocação de implantes dentarios, surge a ONMB espontaneamente. Iniciou terapia com BF endovenosa ao mesmo tempo dacirurgia.



A- Área de exposição osso necrótico envolvendo a crista alveolar superior em torno dos implantes dentários.
B - como o paciente não respondeu ao tratamento não cirúrgico, osimplantes foram removidos. Observe o osso necrótico integrado aos implantes. (LAZAROVICI et al., 2010).

Goss et al. (2010) realizaram um estudo no sul da Austrália em que 5% do total de pacientes usavam BF, via oral e intravenosa, identificou falhas num total de sete implantes em pacientes recebendo tratamento com BFs orais, correspondendo 0,89% do total de pacientes. Os implantes apresentaram falha na osteointegração (3 casos) e integração ideal (4 casos) sendo que perderam a integração após iniciar tratamento com BF oral, com diagnóstico de ONMB após um intervalo médio de 20,9 meses. Essa descoberta indica que a inserção cirúrgica do implante e o próprio implante são fatores de risco para o desenvolvimento de ONMB. Os autores reforçam ainda que pacientes usuários dos BFs, independentemente da via de administração, não devem ser considerados candidatos para implantes dentários, já que estes não terão ligação crevicular epitelial e, portanto, haveria um risco de exposição óssea e desenvolvimento de osteonecrose.

Koka; Babu; Norell, 2010, avaliaram 137 pacientes pós menopausa, de 2006 a 2009, sendo 55 fazendo uso de BF, e com 121 implantes (houve 1 perda), e 82 pacientes com 166 implantes sem uso de BF. Taxa de sucesso de 99%. Não teve intervalo da medicação e não ocorreu ONMB.

Zahid; Wang; Cohen, 2011, fez um estudo radiográfico retrospectivo para examinar se pacientes que tomam BF apresentam maior risco de falha do implante do que pacientes que não o usam. Foram acompanhados 300 pacientes, num total de 661 implantes, com boa higiene bucal, radiografias, e

antibioticoterapia antes e após a cirurgia. Houve falha de 19 implantes, resultando em 97,1% de sucesso. Sendo 17 posteriores e 2 anteriores. Dos 300 pacientes, 26 faziam uso de BF (25 mulheres e 1 homem, sendo 3 fumantes) e receberam 51 implantes. Dos 19 implantes perdidos apenas 3 eram, desses 26 pacientes, dos quais usaram alendronato, ibandronato e 1 fez implante imediato pós extração e usava alendronato por 4 anos. Nenhum paciente apresentou ONMB. Notou-se também que em 13 desses pacientes que usavam BF apresentaram exposição de rosca, que variava de 1 a 8 roscas. O acompanhamento foi em média 26 meses. Concluíram que embora não tenham encontrado uma relação entre a terapia com BF e falha de implante, esses pacientes possuem um maior risco de perda óssea peri-implantar.

Lopez-Cedrúm et al. (2013) fizeram um estudo retrospectivo de 3 Hospitais da Espanha, de 3 anos, analisando pacientes que usam BFs e desenvolveram ONMB após colocação de implantes. 9 pacientes foram identificados, idade em média de 66 anos, que iniciaram as lesões, em sua maioria (8) ao redor dos implantes após cerca de 34 meses da cirurgia. Sendo que já usavam BFs há quase 3 anos em média. Concluíram que as características clínicas e os resultados do tratamento das lesões são semelhantes aos que não colocaram implantes, indicando a necessidade de mais estudos para identificar grupos de riscos de ONMB e fatores pré disponentes em reabilitação com implantes dentários.

Jacobsen et al. (2013) analisou 12 pacientes que fizeram cirurgia de implantes e usavam BFs, por VO e IV. Em todos os casos desenvolveu-se a osteonecrose em média após 20 meses da cirurgia. Foi necessário tratamento cirúrgico em 10. Concluíram que os implantes colocados região posterior possuem mais risco de perda, e que não apenas a colocação de implantes, mas também o próprio implante apresenta um risco contínuo.

Tam et al. (2014) descreveram 6 casos de ONMB desenvolvida em pacientes que faziam uso de BF VO e IV, iniciados após colocação de implantes dentários. Idade média dos pacientes de 71 anos. 2 com câncer e 4 com osteoporose. Concluíram que o trauma durante a cirurgia de implante estimula o acúmulo pós operatório de BFs nos locais dos implantes, em pacientes que

mantém a medicação. E que a necrose incomum na mandíbula pode estar relacionada a BF.

Ata-Ali et al. (2014) realizaram uma revisão sistemática e metanálise, e selecionaram 8 estudos para avaliar o impacto da terapia com BFs na sobrevivência dos implantes. De acordo com o número necessário de danos, são necessários mais de 500 implantes dentários em pacientes que recebem tratamento com BFs para produzir uma única falha no implante, demonstrando que não reduz a taxa de sucesso de implantes dentários. Por outro lado, esses pacientes não apresentam complicações e, portanto, a avaliação de risco deve ser estabelecida de forma individualizada, pois existe a possibilidade de ONMB. Dados os poucos estudos incluídos nesta metanálise, mais estudos prospectivos envolvendo amostras maiores e maior duração de acompanhamento são necessários para confirmar os resultados obtidos.

Holzinger et al. (2014), realizaram uma análise retrospectiva enfatizando o intervalo de tempo para o desenvolvimento da ONMB em pacientes que fazem terapia com BFs e que receberam implantes. 138 pacientes que realizaram as cirurgias de 2004 a 2012, foram separados em 3 grupos. Grupo 1, o implante foi colocado em média 9 anos antes da terapia intravenosa com BFs. Sendo 3 pacientes com 8 implantes. Aparecimento da ONMB após 18 meses de terapia. Grupo 2, com 3 pacientes onde os 19 implantes foram colocados após 6 anos, em média, de terapia oral e intravenosa de BFs. A ONMB se desenvolveu após quase 3 anos da cirurgia, em média. E o Grupo 3, com 7 pacientes e 20 implantes, usando em maioria por via intravenosa durante a implantação dos implantes. A ONMB ocorreu em média após quase 3 anos da cirurgia. Concluíram que a inserção de implantes dentários durante e após o tratamento com BFs aceleram o desenvolvimento de ONMB.

Kwon et al. (2014), fizeram um estudo prospectivo para avaliar características clínicas e patológicas da ONMB em torno dos implantes dentários. Analisaram dados clínicos, radiográficos e histopatológicos das lesões. 19 pacientes tratados por eles de 2008 a 2011 com ONMB, em sua maioria usava BFs via oral para osteoporose. 16 iniciaram a terapia antes da cirurgia de implantes e 3 após. 9 permaneceram em média 35 meses com implantes considerados bem sucedidos, até surgir a ONMB. 3 pacientes foram considerados ONMB por

“cirurgia desencadeante de implante”, pois surgiu até 12 meses da colocação deles. Sugeriram então que implantes dentários bem sucedidos podem desencadear osteonecrose ao redor dos mesmos após administração de BFs, devido à diminuição da remodelação óssea ao redor deles. O sequestro em bloco com implante pode ser uma característica da ONMB relacionada ao implante e se difere da induzida por periimplantite.

Giovannacci et al. (2016), fizeram um estudo retrospectivo com 15 pacientes em uso de BFs que desenvolveram ONMB periimplantar. 9 casos foram relacionados à presença do implante, já que a ONMB se desenvolveu de 1 a 15 anos após a cirurgia. E 6 pacientes foram definidos como “cirurgia de implante desencadeante”, iniciaram de 2 a 10 meses após a colocação de implantes. Concluíram que tanto a cirurgia como o próprio implante parecem ser fator de risco para osteonecrose. O risco é menor em pacientes que fazem por VO e maior na região posterior; se a duração da terapia for maior que 3 anos e se usar corticosteróides.

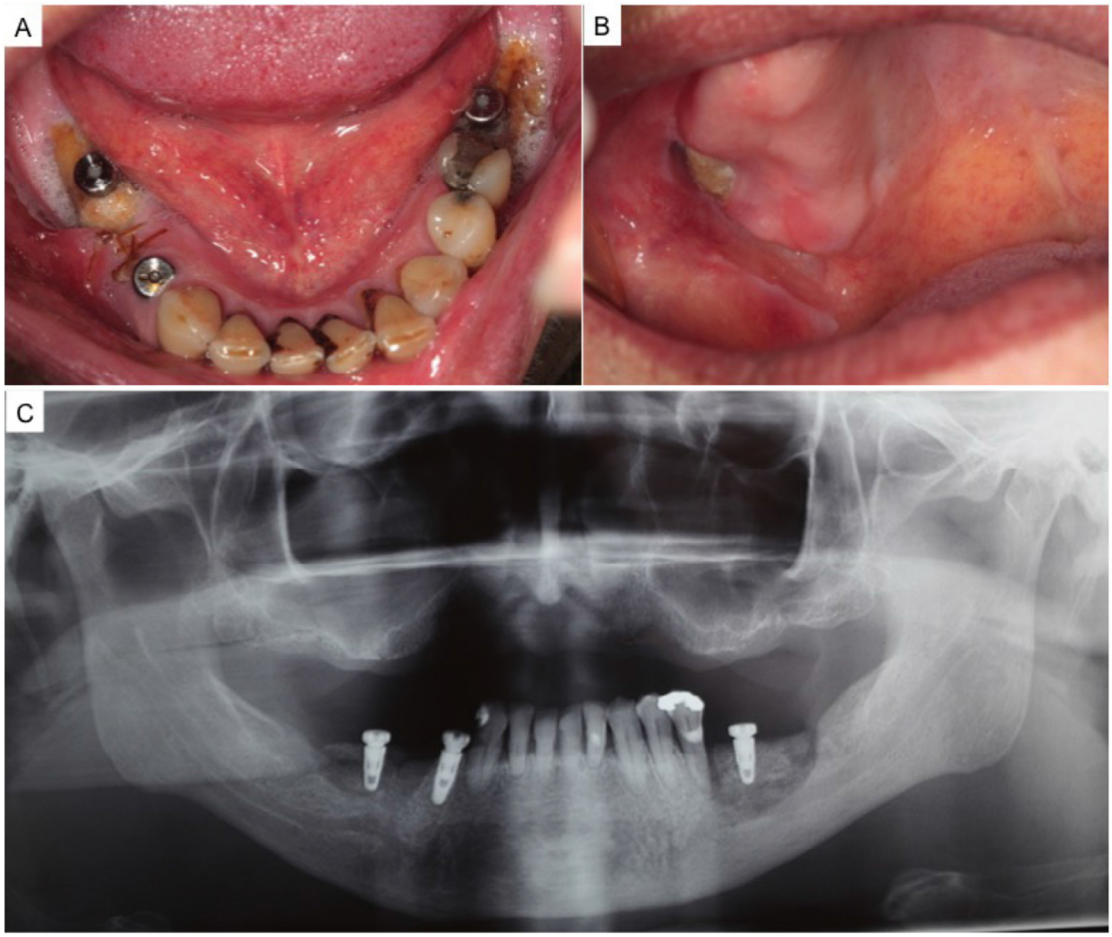
Matsuo et al. (2016) realizaram um programa de monitoramento oral de ONMB em 247 pacientes em uso de BFs VI, para câncer de mama. Com a taxa de incidência de 3 anos. 44 fizeram exames orais complementares, sendo que 9 realizaram implantes dentários, com a presença de 1 ONMB no local do implante. Concluíram que embora tenha ocorrido 1 caso associado a implantes dentários, que foram inseridos antes da terapia com BFs intravenosa, não pareceu ser um fator de risco. Porém fatores como precária higiene bucal, consequente da queda da atividade diária de vida, doenças bucais infecciosas e periimplantite apresentaram correlação alta.

Khoury e Hidajat (2016), acompanharam 15 pacientes que faziam uso de BFs para osteoporose, em doses consideradas baixas, durante 6 anos, e que realizaram cirurgias de enxerto autógeno e implantes dentários. Foram 47 áreas mandibulares enxertadas, 14 levantamento de seio, e 71 implantes. Não houve perda óssea importante, nem ONMB, nem periimplantite, e todos os implantes estavam osteointegrados. Concluíram que dependendo do perfil de risco individual, o aumento ósseo e colocação de implantes podem ser realizados com sucesso em pacientes que tomam doses baixas de tratamento com BFs, mas são necessários mais pesquisas e estudos.

Sanchez et al. 2016, realizaram um estudo onde pacientes com osteoporose tratado com BF fizeram tratamento com implante dentário. Foi observada a presença de osteonecrose relacionada com o uso de implantes em cinco estudos. O uso intravenoso no tratamento de câncer foi associado à ocorrência de osteonecrose em dois estudos. A faixa de tempo para perda do implante foi ampla (dois a 68 meses). As faixas de sucesso dos implantes foram de 62,5% a 100%. O risco de viés foi considerado moderado em sua maioria (dez estudos). Concluíram que a instalação de implantes deve ser evitada nos pacientes sob VI. Aqueles sob VO devem ser advertidos para o quadro clínico de osteonecrose dos maxilares ou perda assintomática dos implantes em qualquer momento.

Zanicotti et al. (2018), relatou 3 casos de pacientes que usavam BFs e realizaram implantes dentários. Paciente 1 com 62 anos, havia perdido implantes, e fez 2 meses de tratamento para osteoporose com BF via oral, há 2 anos. Realizou 6 implantes novamente e na reabertura constatou a perda de 3. Após tratamento esta paciente ficou em acompanhamento. A segunda paciente, representada na figura 3, que fazia tratamento com BF para câncer, via intravenosa em 2016, realizou implante dentário no final do mesmo ano. Ao exame físico intraoral, observou-se osso exposto em região posterior de maxila lado direito, sob a prótese total, e em região posterior de mandibular, bilateral, ao redor de três cicatrizadores (esta paciente veio a óbito). E a terceira paciente, que fez implantes na maxila e mandíbula após 4 anos de BF oral, apareceu com periimplantite após 6 anos de cirurgia, diagnóstico de ONMB foi confirmado. Concluíram que embora a ONMB ocorra com mais frequência em pacientes oncológicos, os quais utilizam BFs IVs, pacientes usuários de BFs orais também se encontram no grupo de risco, principalmente quando procedimentos odontológicos cirúrgicos como exodontias e implantes dentários são realizados.

Figura 3 – Paciente sexo feminino que fazia tratamento com BF IV e realizou implantes dentários no mesmo ano.

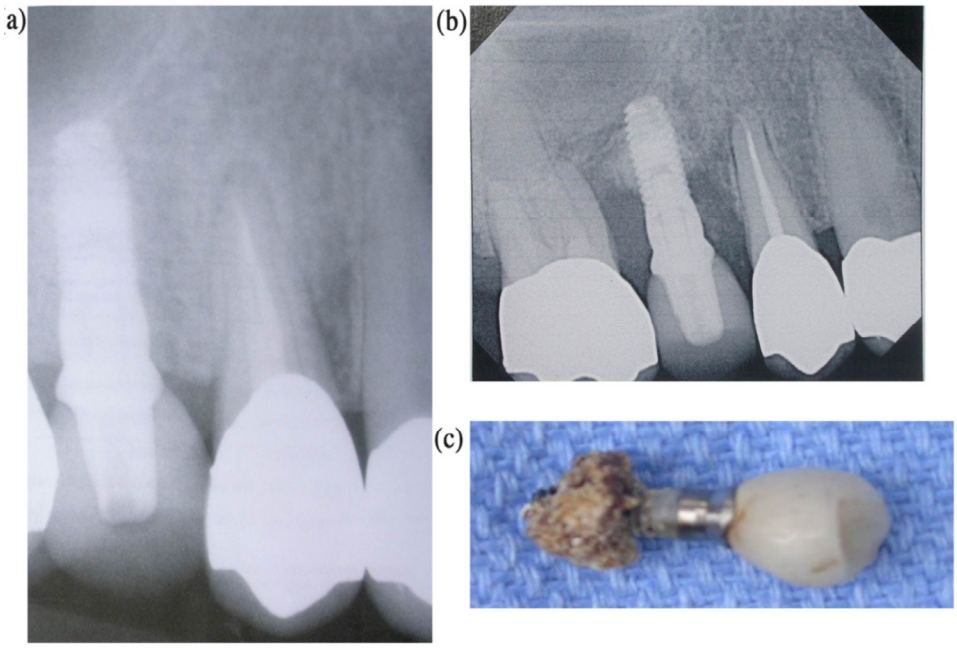


Aspecto clínico de ONMB associada a implantes dentários em mandíbula (A) e associada a trauma por prótese total em maxila (B). Radiografia panorâmica evidenciando três implantes em mandíbula associados a área de necrose e sequestro ósseo (C) (ZANICOTTI et al., 2018).

Pogrel e Ruggiero 2018, descreveram uma série de 11 casos de implante em mulheres previamente bem sucedidos vieram a falhar após terapia de mais de 2 anos com bifosfonatos e outros antirreabsortivos. Notou-se que desenvolveu osteonecrose ao redor dos implantes, e não dos dentes. O Osso começa a se expor ao redor dos implantes deixando-os mais expostos também, porém aderido ao implante, como um sequestro ósseo. Foram removidos 8 dos implantes, mas com grande possibilidade de remoção dos demais. 9 deles se localizavam na mandíbula. Não ficou claro o porquê de não atingir os dentes. Conceitualmente, pode-se imaginar que os próprios dentes apresentariam maior risco porque eles têm um ligamento periodontal como fonte de possíveis bactérias entrada e falha, e eles também têm a necessidades nutricionais da polpa, que são obviamente maiores que os de um implante. No entanto,

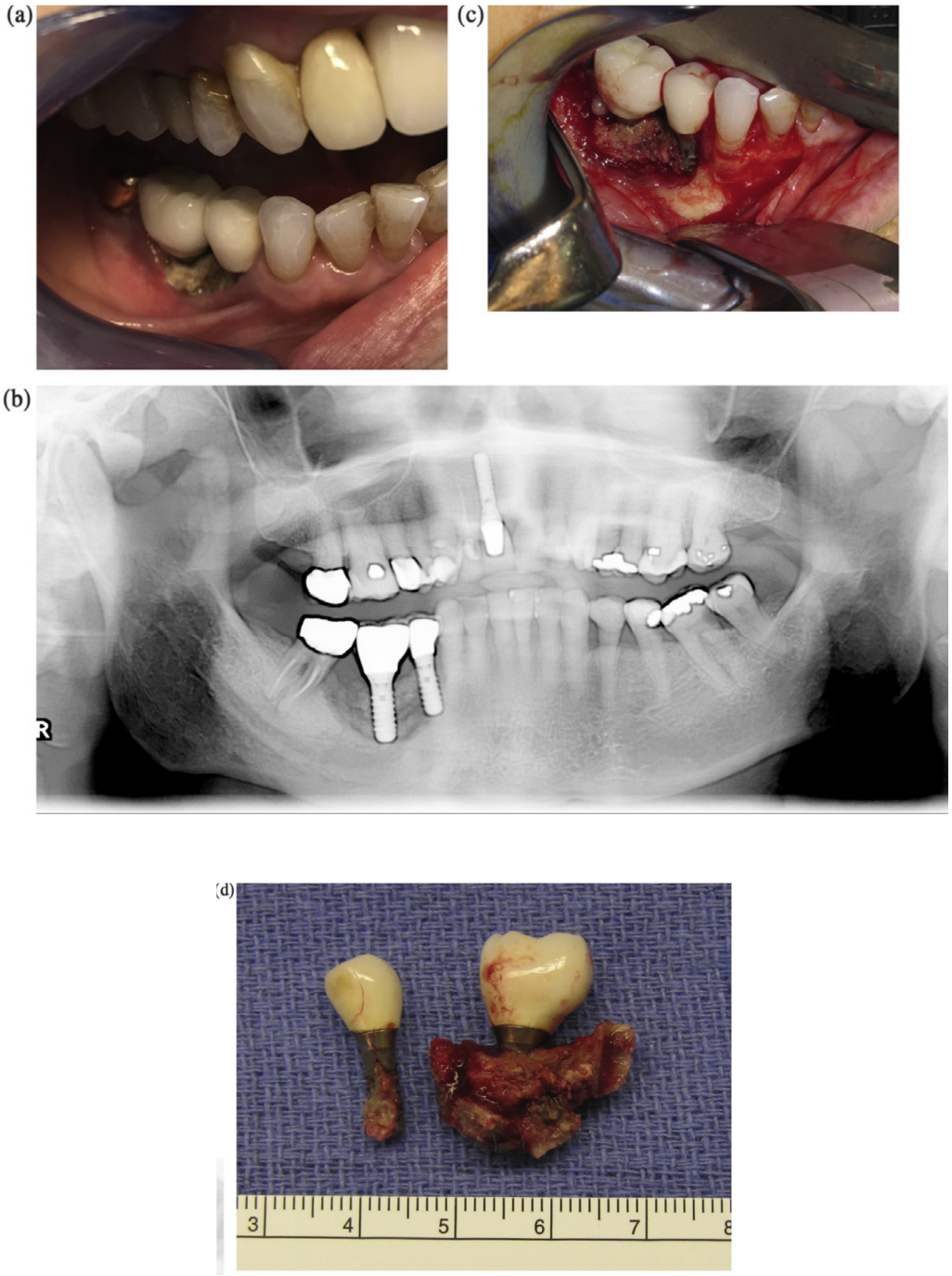
também é possível que, devido à falta de ligamento periodontal, a as tensões colocadas no osso com mastigação tornam-se altas o suficiente para causar necrose óssea localizada nestes implantes. Esse fenômeno também pode ocorrer se o osso ao redor dos implantes tiver uma maior taxa de renovação óssea, tornando mais suscetível às ações de medicamentos antirreabsortivos. Não aparece ser uma forma localizada de periimplantite. Esse fenômeno não foi especificamente descrito anteriormente, mas já foi mencionado em outros relatos. Dois casos representados nas figuras 4 e 5.

Figura 4 - O mecanismo de falha é incomum, em que o osso fica exposto ao redor dos implantes e os implantes são gradualmente exteriorizados com um sequestro.



(a) Um implante bem sucedido substituindo o segundo pré-molar superior. b) O mesmo implante 5 anos após o paciente iniciar o tratamento com alendronato; observe a possível aparência de um sequestro próximo à ponta do implante. (c) Fotografia do implante após a remoção mostrando a sequestro firmemente aderente ao implante (POGREL; RUGGIERO, 2018).

Figura 5 – Outro caso de osteonecrose ao redor de implantes previamente bem sucedidos



(a) Aparência do osso exposto ao redor dos implantes na área do segundo pré-molar e primeiro molar inferiores. b) Radiografia aparência mostrando que a osteonecrose está confinada à área dos implantes na mandíbula direita; o resto do osso e periodontal estão dentro dos limites normais. (c) Aparência clínica mostrando uma área claramente definida de osteonecrose ao redor dos implantes. (d) Aparência após a remoção dos implantes, mostrando sequestro osteonecrótico firmemente aderente aos implantes (POGREL; RUGIERO, 2018).

4.6 PREVENÇÃO E TRATAMENTO SUGERIDO EM CASO DE ONMB

Inicia-se com a prevenção, evitando remoção de dentes, se possível, controle da doença periodontal por meios não cirúrgicos, evitando implantes dentários, e usando revestimentos macios nas dentaduras. Além disso, grandes cirurgias de desbridamento devem ser evitadas, se possível. O controle e a limitação da progressão da necrose são obtidos na maioria dos casos com ciclos prolongados ou intermitentes de antibióticos do tipo penicilina (eritromicinas ou tetraciclinas se alérgicas à penicilina), enxaguatório bucal com clorexidina a 0,12% (MARX, 2003).

O painel da ADA (American Dental Association) recomenda que os tratamentos cirúrgicos fossem limitados a um único sextante, com um intervalo substancial de cicatrização antes de prosseguir com o tratamento de outro sextante (MIGLIORATI, 2003).

Quando possivel, para identificação dos microrganismos responsáveis, o respectivo antibiograma é indicado. No caso de terapia empírica deve ser usada a amoxicilina e / ou clindamicina proporcionam melhor penetração óssea e um amplo espectro de cobertura (MIGLIORATI et al., 2005).

Além da eficiência do uso de antibióticos no tratamento sintomático das necroses serem comprovadas pelos estudos, pesquisas utilizando a terapia *laser* de baixa intensidade (*Low Level Laser Therapy* - LLLT) como possibilidade de tratamento para as necroses associadas a maxilares têm sido realizadas em virtude de seu efeito bioestimulador e potencial antimicrobiano quando utilizada em tecidos bucais. Elas demonstraram que há melhora nos sinais clínicos do paciente que desenvolveu a ONMB, considerando sucesso a ausência de sinais de infecção, sintomatologia dolorosa, fístulas orais ou cutâneas e cicatrização da mucosa sobre o tecido Ósseo (VESCOVI et al., 2007).

Todos os pacientes que recebem terapia com bisfosfonatos devem garantir uma boa higiene bucal e seguir as recomendações da Canadian Dental Association de visitas semestrais aos dentistas. Deixar de fumar e limitar a ingestão de álcool deve ser encorajado. Antes de iniciar a terapia com BF IV

um exame detalhado e exames panorâmicos de raios-x da cavidade oral devem ser concluídos. Se for necessário um procedimento invasivo durante o tratamento com BF, o seu uso deve ser interrompido antes, se possível, e permanecer interrompida durante o período de cicatrização (KHAN, 2008).

O regime de escolha é o tratamento conservador. Realizar cirurgia apenas quando for observado sequestro destacado ou quando há espículas, osso afiado agredindo os tecidos moles adjacentes, como a língua ou mucosa bucal, realizando sequestrectomia ou um corte ósseo marginal. E protocolo de antibióticos empíricos (LAZAROVICI et al., 2009).

Na ONMB há colonizações de *Actinomyces*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp* e por bactérias da flora normal da cavidade oral, a terapia com antibióticos é fundamental para o controle da doença (HELLSTEIN et al.,2011; JACOBSEN et al.,2013).

Quando o sequestro ósseo está exposto, terapia envolvendo enxaguatórios antimicrobianos, como clorexidina ou tetraciclina, resultará no descolamento do sequestro do osso vital subjacente e eventualmente permitir espontânea esfoliação (KHAN, 2015).

Zanicotti et al. (2018), optaram pelo protocolo medicamentoso, “PENTO”, para melhorar a vascularização da área e favorecer a osteointegração dos implantes que permaneceram nos casos em que houve falha em alguns implantes recém implantados (Pentoxifilina 800mg/dia + Tocoferol 1000 UI/dia), associado ou não a antibioticoterapia.

5 DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos são medicamentos que interferem na remodelação óssea, reduzem a reabsorção e consequentemente a formação óssea. É amplamente utilizado em pacientes com diagnóstico de osteoporose, osteopenia, Doença de Paget, metástase óssea (de câncer de mama, pulmão e próstata) e mieloma múltiplo. É incontestável os benefícios que esses medicamentos levam para a vida destes pacientes. Porém para aqueles que necessitam de um tratamento odontológico, pricipalmente que envolva cirurgia, como implantes dentários, torna-se um desafio a ser decidido, visto que a literatura sugere que estes medicamentos possam ser um potente causador da osteonerose, e de perdas de implantes.

Em relação a questão reabilitadora existe um desacordo sobre se é seguro colocar implantes em pacientes sob terapia com BFs ou não. Um documento de 2009, publicado pela AAOMS sobre osteonecrose de mandíbula recomenda que implantes dentários sejam evitados em pacientes oncológicos tratados com BFs IV. (RUGGIERO, 2009). Esta recomendação é reforçada por vários estudos (LAZAROVICI et al., 2010; GIOVANNACI et al., 2016; SANCHEZ et al., 2016;ZANICOTI et al., 2018).

Para pacientes que recebem o fármaco VO, a colocação de implante dentário não está explicitamente contraindicada. No entanto, a AAOMS sugere uma abordagem cautelosa se outros fatores de risco estiverem presentes, como o uso de medicamentos com esteroides na composição (RUGGIERO, 2009).Além disso, outros fatores de riscos parecem interferir no sucesso do tratamento com os implantes dentários, como o tipo de BF utilizado, a frequência, e o tempo de tratamento; sexo feminino, idade superior a 65 anos, comorbidades como diabetes ou obesidade, uso de tabaco, tratamento concomitante como corticoterapia, quimioterapia, terapia imunossupressora, localização posterior da mandíbula, doenças ósseas como exostose ou toros, portadores de prótese mal ajustada (potencialmente agravante), doença periodontal, má higiene bucal e dental (GRANT-BT et al.,2008; RUGGIERO, 2009; LAZZAROVIC et al. 2009; GIOVANNACCI et al. 2016; MATSUO et al., 2016, GRANATE-MARQUES et al., 2019).

Apesar de dados indicando menor incidência de ONMB em pacientes submetidos à terapia BFs VO, não é correto afirmar que essa condição patológica não ocorra nesse grupo de pacientes, uma vez que diversos estudos têm demonstrado perdas e falhas na instalação de implantes dentários associado ao uso de alendronato, um BF administrado por VO. Em uma série de casos de Lopez-Cedrúm et al. (2013)e nos estudos de Lazarovic et al.(2009) foi observado que o alendronato foi o medicamento VO mais frequente, nos casos com ONMB.

Aliteratura está também repleta de dados que sustentam a taxa de sucesso a longo prazo de implantes dentários em pacientes que utilizam terapia com BFs. A seleção de pacientes e a técnica clínica contribuem para os resultados. Mas, a relação entre a BF e o resultado do implante parece não ter sido completamente investigada (BELL E BELL 2008; FUGAZOTO et al., 2007; JEFFCOAT, 2006; KHOURY; HIDAJAT, 2016; KOKA; BABU; NORELL, 2010; MADRID; SANZ 2009; MATSUO et al., 2016).

Segundo Khoury e Hidajat (2016), pacientes com uso de BF VO em baixa dosagem, tratamentos com implantes e enxertos ósseos são mais seguros. Madrid e Sanz (2009), acrescentam que o histórico de BF VO por menos 5 anos não é considerado um fator contribuinte para a ONMB nesses pacientes. Já Fugazzotto et al. (2007), Grantet al. (2008) e Giovannacci et al (2016) sugerem mais segurança na cirurgia nesses pacientes por até 3 anos de uso da medicação, e todos concordam que serão necessários mais estudos.

Lazarovici et al. 2010 e Sanchez et al. 2016 concordam com a necessidade de acompanhamento destes pacientes por longos períodos, pela possibilidade da perda tardia do implante.

Jeffcoat, 2006; Koka; Babu; Norell, 2010; Lopez-Cedrúm et al., 2013; Madrid; Sanz, 2009; Zahid, Wang; Cohen,2011, não viram diferenças clínicas nas lesões de ONMB que envolveram implantes, das que não haviam implantes,

reforçando a necessidade de mais estudos para identificar grupos de riscos de ONMB e fatores pré disponentes em reabilitação com implantes dentários.

Outros estudos consideraram o tratamento com bifosfonatos como uma contra-indicação para a instalação de implantes, pois acreditam que esta condição é um efeito colateral do tratamento com bifosfonatos, apresentado como uma complicação tardia (GIOVANNACCI et al., 2016; HOLZINGER et al., 2014; JACOBSEN et al., 2013). Enfatizam que estes implantes não terão ligação crevicular epitelial e, portanto, haveria um risco de exposição óssea e desenvolvimento de osteonecrose (GOSS et al., 2010).

Jacobsen et al., 2013,Kwon et al., 2014,Giovannacci et al.,(2016), corroboram da opinião de que que tanto a cirurgia como o próprio implante parecem ser fator de risco para ONMB para pacientes que fazem tratamento com BF VO ou IV, já que, em seus estudos, a osteonecrose começou a desenvolver de 2 meses até 15 anos da colocação dos implantes. Tam et al., (2014) e Pogrel e Ruggiero, (2018) completam que a falha do implante pode ocorrer quando pacientes com implantes integrados com sucesso são posteriormente colocados em terapia com BFs.

Alguns autores sugerem o uso do teste CTX do telopeptídeo-C terminal como um método para definir o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos (MARX, CILLO; ULLOA, 2007; HUTCHESON et al., 2014). No entanto, outros autores discordam, e salientam que as diretrizes recentes não consideram esse método nem validado nem recomendado e não foi aconselhável seu uso (RUGGIERO et al., 2014; BAIM; MILLER, 2009).

O conceito de férias medicamentosas em pacientes que recebem BFs orais que requerem extrações dentárias tem sido uma área contínua de controvérsia, com escassas dados para apoiar as recomendações atuais. Apesar do documento de posição da AAOMS sobre osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos, revisado em 2009, recomendar descontinuar BFs orais por 3 meses antes e 3 meses após cirurgia dentária invasiva - condições sistêmicas permitindo (RUGGIERO et al., 2014), Kawakita et al., 2017

realizaram um estudo mais recente e amplo, e os resultados não apoiam a descontinuidade da terapia com BF VO antes de extração dentária.

Em casos em que haja a ONMB, há um consenso sobre o tratamento com uso do antibiótico amoxicilina e ou clindamicina, que tem melhor penetração e amplo espectro; uso de enxaguatórios com clorexidina 0,12%; e tratamento cirúrgico conservador (MARX, 2003; MIGLIORATI, 2005; KHAN, 2015). Zanicoti et al., 2018, ainda completam com a terapia com pentoxifilina e tocoferol, pois melhoram a vascularização e consequentemente a cicatrização.

6 CONCLUSÃO

A literatura sobre este tópico ainda é escassa, sendo necessários mais estudos para estabelecer protocolos relativos ao tratamento com implantes em pacientes em tratamento anti-reabsortivo. O risco de desenvolver uma osteonecrose associada à regeneração ou colocação de implantes em pacientes com doenças ósseas é escasso, mas existe e não deve ser subestimado. Especialmente, nas áreas posteriores da mandíbula, se o paciente estiver também em terapia com corticosteroides sistêmicos. O risco também é maior quando a via de administração for intravenosa. Para pacientes que fizeram BFs por menos de 4 anos e não possui fatores de risco clínicos, nenhuma alteração ou atraso na cirurgia planejada será necessária.

Recomendações para reduzir as falhas de implantes e manifestações de osteonecrose incluem uma boa anamnese; uso de antibióticos antes e após a cirurgia; técnica menos traumática possível, não realizar carga imediata, nem sub-instrumentar; irrigação abundante, implantes cortantes; fechamento apropriado da ferida, sem tensão na sutura e orientação pós operatória com boa higiene oral e bochechos com antimicrobianos.

É de fundamental importância que os pacientes façam acompanhamentos periódicos com o cirurgião dentista, para manutenção da saúde bucal e, caso haja algum início de necrose ou perda do implante, seja detectado previamente, melhorando assim o prognóstico do possível dano.

REFERÊNCIAS

AAOMS. American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. ***J Oral Maxillofac Surg.***, v.65, n.3, p.369-376, 2007.

ATA-ALI, J.; ATA-ALI, F.; PEÑARROCHA-OLTRA , D. GALINDO-MORENO, P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Implants Research**, v.27, n.2, p.38-46, 2014.

BAIM, S.; MILLER, P. D. Assessing the Clinical Utility of Serum CTX in Postmenopausal Osteoporosis and Its Use in Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw. **J Bone Miner Res.**, v.24, n.4, p.561-74, 2009.

BELL, B. M.; BELL, R. E. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.66, n.5, p.1022-4, 2008.

DRAKE, M. T.; CLARKE, B. L.; LEWIECKI, E. M. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. ***Clin Ther.***, v.37, n.8, p.1837-1850, 2015.

FLEISCH, B. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. **Endocrine Reviews**, v.19, n.1, p.80–100, 1998.

FUGAZZOTTO, P. A.; LIGHTFOOT, W. S.; JAFFIN, R.; KUMAR, A. Implant Placement With or Without Simultaneous Tooth Extraction in Patients Taking Oral Bisphosphonates: Postoperative Healing, Early Follow-Up, and the Incidence of Complications in Two Private Practices. **J Periodontol.**, v.78, n.9, p.1664-9, 2007.

GIOVANNACCI, I.; MELETI, M.; MANFREDI, M.; MORTELLARO, C.; LUC-CHINA, G. A.; BONANINI M. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants. **J Craniofac Surg.**, v.27, n.1, p.697-701, 2016.

GOSS, A.; BARTOLD, M.; SAMBROOK, P.; HAWKER, P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. ***J Oral Maxillofac Surg.***, v.68, n.2, p.337-343, 2010.

GRANATE-MARQUES, A.; POLIS-YANES, C.; SEMINARIO-AMEZ, M.; JANÉ-SALAS, E.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal,** v.24, n.2, p.195-203, 2019.

GRANT, B. T.; AMENEDO, C.; FREEMAN, K.; KRAUT, R. A. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. ***J Oral Maxillofac Surg.***, v.66, n.2, p.223-230, 2008.

GUPTA, S.; GUPTA, H.; MANDHYAN, D.; SRIVASTAVA, S. Bisphophonates related osteonecrosis of the jaw. **Natl J Maxillofac Surg**., v.4, n.2, p.151–8, 2013.

HELLSTEIN, J. W.; ROBERT A ADLER, R. A.; EDWARDS, B. E.; JACOBSEN, P. L.; KALMAR, J. R.; KOKA, S.; MIGLIORATI, C. A.; HELEN RISTIC, H.Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. ***J Am Dent Assoc.***, v.142, n.11, p.1243-1251, 2011.

HOLZINGER, D.; SEEMANN, R.; MATONI, N.; EWERS, R.; MILLESI, W.; WUTZL, A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. ***J Oral Maxillofac Surg.***, v.72, n.10, p.1937-18, 2014.

HUTCHESON, A.; CHENG, A.; KUNCHAR, R.; STEIN, B.; SAMBROOK, P.; GOSS, A. A C-Terminal Crosslinking Telopeptide Test-Based Protocol for Patients on Oral Bisphosphonates Requiring Extraction: A Prospective Single-Center Controlled Study. **J Oral Maxillofac Surg.**,v.72, n.8, p.1456-1462, 2014.

JACOBSEN, C.; METZLER, P.; RÖSSLE, M.; OBWEGESER, J.; ZEMANN, W, GRÄTZ, K. W. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: Clinical observations. **Clin Oral Investig.**, v.17, n.1, p.167–75, 2013.

JEFFCOAT, M.K: Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. **Int J Oral Maxillofac Implants,** v.21, n.3, p.349-53, 2006.

KAWAKITA, A; YANAMOTO, S; MORISHITA, K; NARUSE, T; HAYASHIDA, S; SOUTOME, S; ROKUTANDA, S; NOKUCHIS; MATSUO, T; UMEDA, M. Discontinuing oral bisphosphonate therapy during dental extraction does not prevent osteonecrosis of the jaw. A multicenter retrospective study of 341 patients with propensity score matching analysis. Journal of Oral and Maxilofacial Surgery, Medicine, and Pathology, v 29, n.6,p.522-526, 2017.

KHAN, A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Can Fam physician **Médecin Fam Can**., v.54, n.7, p.1019–21, 2008.

KHAN, A. A.; MORRISON, A.; HANLEY, D. A.; FELSENBERG, D.; MCCAULEY, L. K.; O'RYAN, F.; REID, I. R.; RUGGIERO, S. L.; TAGUCHI, A.; TETRADIS, S.; WATTS, N. B.; MARIA LUISA BRANDI, M. L.; PETERS, E.; GUISE, T.; EASTELL, R.; CHEUNG, A. M.; MORIN, S. N.; MASRI, B.; COOPER, C.; MORGAN, S. L.; OBERMAYER-PIETSCH, B.; LANGDAHL, B. L.; DABAGH, R. A.; DAVISON, K, S.; KENDLER, D. L.; SÁNDOR, G. K.; JOSSE, R. G.; BHANDARI, M.; RABBANY, M. E.; PIERROZ, D. D.; SULIMANI, R.; SAUNDERS, D. P.; BROWN, J. P.; COMPSTON, J. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. ***J Bone Miner Res.,*** v.30, n.1, p.3-23, 2015.

KHOURY, F.; HIDAJAT, H. Extensive Autogenous Bone Augmentation and Implantation in Patients Under Bisphosphonate Treatment: A 15-Case Series**.** ***Int J Periodontics Restorative Dent.***, v.36, n.1, p.9-18, 2016.

KOKA, S.; BABU, N. M. S.; NORELL, A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. **Journal of Prosthodontic Research**. v.54, n.3, p.108–111, 2010.

KWON, T. G.; LEE, C. O.; PARK, J. W.; CHOI, S. Y.; RIJAL, G.; SHIN, H. I. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. **Clin Oral Implants Res.**, v.25, n.5, p.632–40, 2014.

LAZAROVICI, T. S.; YAHALOM, R.; TAICHER, S.; SCHWARTZ-ARAD, D.; PELEG, O, YAROM, N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.68, n.4, p.790-6, 2010.

LAZAROVICI, T. S.; YAHALOM, R.; TAICHER, S.; ELAD, S.; HARDAN, I.; YAROM, N. Bisphosphonate-related Osteonecrosin. of the Jaws: A Single-Center Study of 101 Patients. **J Oral Maxillofac Surg.,** v.67, n.4, p.850-5, 2009.

LEE, C. Y. S.; SUZUKI, J. B. CTX Biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of osteonecrosis associated with bisphosphonate of the jaws after surgery? Part II: A Prospective Clinical Study. **Implant Dent.**, v.19, n.1, p.29-38, 2010.

LICATA, A. A. Bisphosphonate therapy. ***Am J Med Sci.***, v.313, n.1, p.17-22, 1997.

LICATA, A.A. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. **Ann Pharmacother**. v. 39, n.4, p.668-77, 2005.

LÓPEZ-CEDRÚN, J. L.; SANROMÁN, J. F.; GARCÍA, A.; PENARROCHA, M.; FEIJOO, J. F.; LIMERES, J.; DIZ, P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: A case series. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, v.51, n.8, p. 874–9, 2013.

MADRID, C.; SANZ, M. What Impact Do Systemically Administrated Bisphosphonates Have on Oral Implant Therapy? A Systematic Review. **Clin Oral Implants Res.,** v.20, n.4, p.87-95, 2009.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. ***J Oral Maxillofac Surg.***, v.61, n.9, p.1115-1117, 2003.

MARX, R. E.; CILLO, J. E. J.; ULLOA, J. J. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.65, n.12, p.2397-410, 2007.

MARX, R. E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. ***J Oral Maxillofac Surg.***, v.63, n.11, p.1567-1575, 2005.

MATSUO, A.; HAMADA, H.; TAKAHASHI, H.; OKAMOTO, A.; KAISE, H.; CHIKAZU, D. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. **Odontology**. v.104, n.3, p.363–71, 2016.

MIGLIORATI, C. A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. **J Clin Oncol.**, v. 21, n.22, p.4253-4, 2003.

MIGLIORATI, C. A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P. L.; SIEGEL, M. A.; WOO, S. B. Managing the care of patients with bisphosphonates-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc.**, v.136, n.12, p.1658-68, 2005.

MINSK, L.; POLSON, A. M. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. ***Compend Contin Educ Dent.***, v.19, n.9, p.859-866, 1998.

MONTOYA-CARRALERO, J. M.; PARRA-MINO, P.; RAMÍREZ-FERNÁNDEZ. P.; MORATA-MURCIA, I. M.; MOMPEÁN-GABÍN, M. C.; CALVO-GUIRADO, J. L. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: A bibliographic review**. Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. v.15, n.1, p.65–9, 2010.

POGREL, M. A.; RUGGIERO, S. L. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy-a case series. ***Int J Oral Maxillofac Surg.***, v.47, n.2, p.220-222, 2018.

ROGERS, M. J.; GORDON, S.; BENFORD, H. L.; COXON, F. P.; LUCKMAN, S. P.; MONKKONEN, J. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Cancer**. v.88, n.12, p.2.961-78, 2000.

RUGGIERO, S. L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. ***J Oral Maxillofac Surg.***, v.67, n.5, p.13-18, 2009.

RUGGIERO, S. L.; MEHROTRA, B.; ROSENBERG, T. J.; ENGROFF, S. L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. ***J Oral Maxillofac Surg.***, v.62, n.5, p.527-534, 2004.

RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; 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 [published correction appears in J Oral Maxillofac Surg., v.73, n.7, p.1440, 2015. [published correction appears in J Oral Maxillofac Surg. v.;73, n.9, p.1879, 2015. ***J Oral Maxillofac Surg.***, v.72, n.10, p.1938-1956, 2014.

RUSSELL, R. G. G. Bisphosphonates: The first 40years.**Bone**, v.49, n.1, p.2-19, 2011.

SANCHEZ, M.D. P. R.; PEREIRA, R.; NOGUEIRA, L. M.; CUMPLIDO, M. J.; PONZONI, D. Implantes osseointegrados em pacientes com doenças do metabolismo ósseo tratadas com bifosfonatos/Dental implants in patients with bone metabolic diseases under bisphosphonate therapy a literature review. **ImplantNewsPerio** .v.1, n.1, p.84-94, 2016.

SCAGLIOTTI, G. V.; HIRSH, V.; SIENA, S.; HENRY, D. H.; WOLL, P. J.; MANEGOLD, C.; SOLAL-CELIGNY, P.; RODRIGUEZ, G.; KRZAKOWSKI, M.; MEHTA, N. D.;LIPTON, L.; GARCÍA-SÁENZ, J. A.; PEREIRA, J. R.; PRABHASH, K.; CIULEANU, T. E.; KANAREV, V.; WANG, H.; BALAKUMARAN, A.;JACOBS, I. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. ***J Thorac Oncol.***, v.7, n.12, p.1823-1829, 2012.

TAM, Y.; KAR, K.; NOWZARI, H.; CHA, H. S.; AHN, K. M. Osteonecrosis of the Jaw after Implant Surgery in Patients Treated with Bisphosphonates - A Presentation of Six Consecutive Cases. **Clin Implant Dent Relat Res.**, v.16, n.5, p.751–61, 2014.

VESCOVI, P.; MERIGO, E.; MELETI, M.; FORNAICI, C.; NAMMOUR S.; MANFREDI, M. Nd-Yag laser bioestimulation of bisphosphonate- associated necrosis of the jawbone with and withoutsurgical treatment. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.45, n.8, p.628-32, 2007.

ZAHID, T. M.; WANG, B. Y.; COHEN, R. E. Influência dos bifosfonatos na perda óssea alveolar em torno de implantes osseointegrados. **J Oral Implantol.**, v.37, n.3, p.335 46, 2011.

ZANICOTTI, S.; ZANICOTI, T. T. S.; PEREIRA, C. C. T.; SCHUMEL, J.; SASSI, L. m. Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. **RSBO**, v.15, n.1, p.50-9, 2018.