FACULDADE SETE LAGOAS-FACSETE

GIOVANA MARIA WECKWERTH

USO DE BISFOSFONATOS E SUAS IMPLICAÇÕES NA IMPLANTODONTIA

BAURU
2023

GIOVANA MARIA WECKWERTH

USO DE BISFOSFONATOS E SUAS IMPLICAÇÕES NA IMPLANTODONTIA

Monografia apresentada ao Programa de pós graduação em odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE como parte dos requisitos para obtenção do título de especialista em implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Ferreira

BAURU
2023

FICHA CATALOGRÁFICA

WECKWERTH, Giovana Maria
USO DE BISFOSFONATOS E SUAS IMPLICAÇÕES NA IMPLANTODONTIA/Giovana Maria Weckwerth – Bauru, SP, 2023.

26 f.: il. 22
Orientador: Prof. Dr. Renato Ferreira

Monografia (especialização) - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, 2023.

1. Introdução. 2. Proposição. 3. Revisão de Literatura. 4. Resultados. 6. Conclusão.
2. 1. Bisfosfonato. 2. Implantodontia. 3. Osteonecrose. I. Título.

GIOVANA MARIA WECKWERTH

USO DE BISFOSFONATOS E SUAS IMPLICAÇÕES NA IMPLANTODONTIA

Monografia apresentada ao Programa de pós graduação em odontologia da Faculdade Sete Lagoas- FACSETE, como parte dos requisitos para obtenção do título de especialista em implantodontia.

Aprovado em: ___/___/____.

Banca examinadora:

_____

Prof. Dr.

Facsete-Faculdade Sete Lagoas

_____

Prof. Dr.

Facsete-Faculdade Sete Lagoas

_____

Prof. Dr.

Facsete-Faculdade Sete Lagoas

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....08

2 PROPOSIÇÃO.....09

3 REVISÃO DE LITERATURA.....12

3.1 Bisfosfonatos e suas características.....09

3.2 Osteonecrose.....11

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....12

5 CONCLUSÃO.....21

REFERÊNCIAS.....21

RESUMO

Os medicamentos à base de bisfosfonatos, são sintéticos, atuam na inibição da reabsorção óssea e são comumente utilizados para tratamento de câncer, osteoporose, doença de Paget, entre outros. Apesar de sua grande aplicabilidade, efeitos adversos podem acontecer e entre eles está a osteonecrose em maxila e/ou mandíbula, sendo caracterizada como uma doença avascular, que resulta na desordem óssea e consequentemente na necrose. Assim surgiu a questão norteadora desta pesquisa que foi compreender como a ação do bisfosfonato pode afetar a qualidade de vida de pacientes odontológicos, em especial os que precisam de tratamentos na área de implantodontia. Portanto, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão de literatura para fornecer subsídios teóricos sobre a atuação dos cirurgiões-dentistas com pacientes que fizeram uso prolongado de bisfosfonato e realizaram implantes osseointegrados. A metodologia empregada foi uma revisão sistêmica de literatura. Após as pesquisas foi possível constatar que por se tratar de uma condição nova, ainda não existe um protocolo terapêutico com os procedimentos que devem ser adotados para a realização dos implantes em pacientes que fazem a utilização de bisfosfonato, apenas existem algumas indicações como avaliar por quanto tempo os pacientes utilizaram os medicamentos, a via de aplicação, oral ou intravenosa e qual a dosagem empregada, para poder determinar um risco menor ou maior para desenvolver osteonecrose. Os estudos demonstraram que há um risco para o desenvolvimento de osteonecrose nas áreas onde se realiza a cirurgia para a colocação de implantes em pacientes que fizeram uso prolongado de bisfosfonatos e, diante deste fato, os pacientes devem ser orientados sobre os riscos pelo cirurgião-dentista e realizar a interrupção do uso da medicação por pelo menos 6 meses antes de procedimentos cirúrgicos. Diante de tais achados, faz-se necessário que mais pesquisas sejam realizadas para a elucidação das consequências e dos tratamentos odontológicos para os indivíduos que fazem uso de bisfosfonatos.

Palavras-chave: Bisfosfonato. Implantodontia. Osteonecrose.

ABSTRACT

Bisphosphonate-based drugs are synthetic, inhibit bone resorption and are commonly used to treat cancer, osteoporosis, Paget's disease, among others. Despite its wide applicability, adverse effects can occour and among them the osteonecrosis of the jaws, being characterized as an avascular disease, which results in bone disorder and consequently in necrosis. Thus, the guiding question of this research emerged, which was to understand how the action of bisphosphonate can affect the quality of life of dental patients, especially those who need treatments in the area of implantology. Therefore, the objective of the study was to carry out a literature review to provide theoretical subsidies on dentist`s performance with patients who had been using bisphosphonate for a long time and had osseointegrated implants. The methodology used was a systemic literature review. After the research, it was possible to find that because it is a new condition, there is still no therapeutic protocol with the procedures that must be adopted to perform the implants in patients who use bisphosphonate, there are only a few indications such as assessing how much time the patients used the drugs, the route of application, oral or intravenous and what dosage was used, in order to determine a lower or higher risk of developing osteonecrosis. Studies have shown that there is a risk for the development of osteonecrosis in areas where surgery is performed for implant`s placement in patients who have been on prolonged use of bisphosphonates and, given this fact, patients should be advised about the risks by dentists and interrupt the use of medication for at least 6 months before surgical procedures. In view of these findings, it is necessary that more research be carried out to elucidate the consequences and dental treatments for individuals who use bisphosphonates.

Keywords: Bisphosphonate. Implantology. Osteonecrosis.

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são medicamentos que vem sendo utilizados desde a década de 1960 para tratar pacientes com metástase tumorais ósseas causadas por câncer de mama, próstata e pulmão, doenças esteodegenerativas, como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, ossificação heterotrófica entre outros (SALES et al., 2020); (SALES; CONCEIÇÃO, 2020).

Foram sintetizados pela primeira vez na Alemanha em 1865, mas de acordo com Sales et al (2020), são compostos conhecidos desde o século XIX pelos químicos como agentes anticorrosivos, mas somente foram registrados na literatura nas últimas três décadas, quando foi iniciado seu desenvolvimento como medicação para tratar doenças que comprometem os sistemas ósseos.

Os bisfosfonatos representam um grupo de medicamentos que são similares ao pirofosfato, que no organismo tem a função de realizar a adesão à hidroxiapatita, que atua como inibidor natural da reabsorção óssea (SALES; CONCEIÇÃO, 2020). Mas o seu diferencial está na ligação dos grupos e fosfatos, tendo um átomo de carbono no lugar do oxigênio, o que permite uma gama de possíveis variações para sua utilização (SANTOS et. al., 2016).

Atuam na inibição dos osteoclastos através das células precursoras, causando sua morte celular. Possuem alta afinidade pelo tecido ósseo e ficam acumulados durante um longo período. Têm como propriedades a redução do número de vasos sanguíneos e a inibição das funções das células endoteliais. Com essa ação há uma diminuição da regeneração óssea, junto com a hipermineralização e hipovascularização dos tecidos ósseos, o que colaborara para o surgimento da osteonecrese por um conjunto de isquemia seguida de infecção secundária (SALES et. al., 2020).

De acordo com Sales et al., (2020) e Santos et al., (2016) a osteonecrose é uma patologia que se caracteriza pela exposição do osso e inflamação nos tecidos moles por mais de 8 semanas e pode ser muito dolorosa ou assintomática. Frequentemente é mais comum na mandíbula, ocorrendo em 65% dos casos, já que o osso desta região é mais compacto e menos vascularizado, a mucosa na região é mais fina e com isto mais susceptível a expor o tecido ósseo. Em 26% dos casos pode acometer o osso maxilar e o aparecimento simultâneo em ambas as regiões ocorre

em 9% dos casos. Além disso, a osteonecrose também pode acontecer de maneira espontânea ou por traumas como exodontia, instalação de implantes ou próteses mal adaptadas, sempre associada a terapia do bisfosfonato por tempo prolongado.

Diante disto surge a questão norteadora da pesquisa, que consiste em compreender como a ação dos bisfosfonatos pode afetar a qualidade de vida de pacientes odontológicos, em especial os que precisam de tratamentos na área de implantodontia.

Assim faz-se necessário maiores esclarecimentos no que diz respeito à prática de implantes osseointegrados em pacientes que utilizaram bisfosfonatos por muitos anos e apresentaram quadros de osteonecrose. Assim este estudo busca realizar uma revisão de literatura com o objetivo de fornecer subsídios teóricos sobre a atuação dos cirurgiões-dentistas em pacientes que fizeram uso prolongado de bisfosfonatos e realizaram implantes osseointegrados, obtendo assim informações importantes sobre as taxas de osteonecrose apresentadas nestes estudos e suas formas de resolução e tratamento.

2 PROPOSIÇÃO

Com esse levantamento bibliográfico será possível auxiliar cirurgiões-dentistas nos tratamentos e planejamentos em implantodontia de maneira mais segura, para esse público-alvo com alto risco de desenvolvimento de osteonecrose.

3 REVISÃO DE LITERATURA

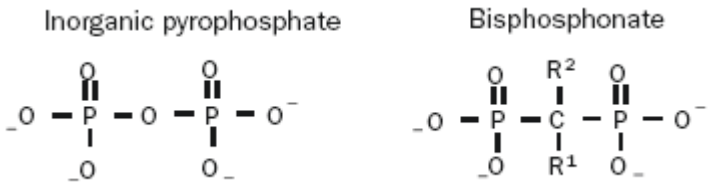
3.1 Bisfosfonatos e suas características

De acordo com Reis (2010) e Chaves et al., (2018) os bisfosfonatos, substâncias químicas sintéticas, são análogos endógenos do pirofosfato, que é naturalmente inibidor das reabsorções ósseas.

Há algumas modificações estruturais sofridas por este grupo de medicamentos, onde o átomo de oxigênio foi substituído por um átomo de carbono, originando assim uma nova geração de bisfosfonatos, que podem ser utilizados em distintos níveis de atividade e que servem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos (REIS, 2010; SALES ET. AL., 2020).

Para Chaves et. al., (2018) e Sales et. al., (2020, p. 101) o ácido pirofosfórico, apresenta algumas características distintas como a “resistência ao efeito da degradação e habilidade de atuar no metabolismo ósseo com grande afinidade pelos cristais de hidroxiapatita, tornando fácil sua incorporação à parte óssea corpórea”.

Figura 1: Cadeia química pirofosfato e bisfosfonato



Fonte: REIS (2010, p. 21)

Os bifosfonatos são classificados dependendo de sua formulação em dois grupos distintos, que são administrados por via oral (VO) ou intravenosa (IV), sendo divididos entre os que não possuem nitrogênio, que são etidronato (VO/IV), tiludronnato (VO), clodronato (VO/IV), que representam a primeira geração e tem uma potência reduzida. Os que possuem nitrogênio de segunda geração, o aledronato (VO), e o pamidronato (IV), e os de terceira geração também com nitrogênio risedronato (VO), ibandronato (VO/IV) zoledronato (IV), sendo considerados os mais potentes (SCARPA et. al., 2010; CHAVES, et. al., 2018; SALES, et. al., 2020).

Esta classe de medicamento é utilizada, de acordo com Reis (2010), Scarpa et. al., (2010) e Sales et. al., (2020) para tratamento de mal funcionamento ósseo ou de neoplasia acompanhados de metástase óssea, no câncer de mama e de próstata, tratamento de doença de Paget, alivio dos sintomas da osteogênese imperfeita, complicações esqueléticas em pacientes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo, prevenção da perda óssea causada por tratamento com glicocorticóides,

aumento da densidade óssea na fibrodisplasia, e ainda em artrite reumatóide, disfunções renais e inibição do crescimento de parasitas.

No entanto, segundo ressalta Sales et al (2020. p. 102) “embora o tratamento com esse grupo de medicamentos seja considerado seguro e eficaz, são relatados alguns efeitos adversos como intolerância gastrointestinal, úlceras e erosões esofágicas, falência renal, mialgia e a osteonecrose dos maxilares”.

3.2 Osteonecrose

A osteonecrose pode ser entendida como uma condição clínica ou efeito colateral, dos pacientes que fazem uso do bisfosfonato, e que se caracteriza pela necrose do osso, que são resultados de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea (SCARPA, et. al., 2010; SALES, et. al., 2020).

Ainda não está claro o mecanismo pelo qual ocorre, mas sabe-se que com a inibição da função dos osteoclastos e a diminuição da capacidade de remodelação óssea há uma maior predisposição para o surgimento da necrose, devido algum tipo de trauma no osso. Outro fator é o impedimento da atividade antiangiogênica, a qual diminui o suprimento vascular, que pode causar isquemia provocando necrose do tecido (SALES et. al., 2020).

De acordo com Scarpa et. al., (2010), desde que aconteceram os primeiros relatos sobre a relação entre os bifosfonatos com osteonecrose na maxila e na mandíbula, estudos vêm sendo realizados para determinar sua patogênese, fatores de risco e complicações.

De acordo com Qamheya, Yeniyol e Arisan (2016) osteonecrose relacionada com o bisfosfonato da região maxilofacial é definida como a exposição com mais de 8 semanas do osso da mandíbula em pacientes que fizeram tratamento de bisfosfonato sem qualquer cirurgia, incluindo a radiação e que tenham feito um tratamento dentário prévio.

É importante salientar segundo Duque et. al., (2017) que alguns fatores podem estar vinculados ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares, sendo eles a potência de cada tipo de bisfosfonato, o tipo de administração destes medicamentos, oral ou intravenoso, o período de tratamento, se o paciente tem doenças associadas

como diabetes, se o mesmo faz uso de drogas ou álcool, se há presença de traumas cirúrgicos, como extrações e higiene oral deficitária.

Com relação a utilização de medicamentos que contenham bisfosfonato, Sousa et. al., (2018) apresenta dados da Food and Drug Administration – FDA, onde há uma estimativa de que aproximadamente 5,1 milhões de pacientes acima de 55 anos recebem prescrição de Aledronato no período de 1 ano ao redor do mundo, para o controle e tratamento da osteoporose.

4 METODOLOGIA

Na presente pesquisa foi realizada uma revisão de literatura, com base em livros e artigos científicos nacionais e internacionais, sintetizados e analisados através de conceitos chaves como bisfosfonatos, osteonecrose e implantes.

Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2010 a 2020, escritos nas línguas portuguesa e inglesa, com prioridade para os estudos epidemiológicos e de revisão de literatura.

Foram incluídos os artigos que abordassem informações sobre o mecanismo de ação dos bisfosfonatos e seus efeitos, que se relacionam com a osteonecrose associada aos tratamentos com implantes dentários.

Foram excluídos os artigos anteriores a 2010, os que não apresentava livre acesso e os que não tivessem os descritores acima citados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Misch (2008) em 2001/2002 uma nova entidade patológica foi descoberta, quando clínicos notaram aumento da incidência de exposição de osso alveolar e de osteomielite refratária em pacientes que estavam tomando uma nova classe de medicamentos denominados bifosfonatos.

Ainda de acordo com Misch (2008) em procedimentos comuns realizado em pacientes odontológicos, como extração de dentes aconteciam complicações pós-

operatórias de não cicatrização e exposição óssea. A exposição espontânea do osso alveolar também foi relatada.

O que estes pacientes tinham em comum era o uso de bisfosfonato, medicamento utilizado para tratar de acordo com Scarpa et. al., (2010, p. 87) pacientes “com câncer, no controle da perda óssea resultante de lesões esqueléticas metastática ou osteoporose”.

Segundo Sales et. al., (2020, p. 07) a ação dos bisfosfonatos ocorre da seguinte maneira:

> Os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose independente, principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos. Recentemente, vem sendo identificada uma forte relação entre a utilização crônica destes medicamentos e a osteonecrose dos maxilares, por ele ser benéfico no tratamento de doença osteodegenerativas é bastante utilizado, porém, possui alguns efeitos colaterais, como, a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos.

A osteonecrose é caracterizada pela incapacidade do tecido ósseo de se recuperar e se remodelar frente a quadros inflamatórios que são desencadeados devido a mastigação, exodontias, irritação protética ou infecção dentária e periodontal, devido à inibição da função dos osteoclastos, do impedimento da atividade antiangiogênica, que diminui o suprimento vascular podendo levar a isquemia e consequentemente a necrose tecidual. Um dos fatores que contribuem para estes acontecimentos é a microbiota presente na cavidade oral, pois vive em exposição, o que a torna mais suscetível a infecções (SALES & CONCEIÇÃO, 2020; SALES et. al., 2020).

De acordo com Santos et. al., (2016) a maior predisposição existente nos ossos da maxila e da mandíbula para que ocorra a osteonecrose é devido ao fato de que estes dois ossos recebem maior número de suprimento sanguíneo em relação aos demais ossos, e também devido a remodelação diária, onde há um maior acúmulo de bisfosfonato em sua estrutura.

Dados apresentados por Sales e Conceição (2020), Chianesi e Monteiro (2018), Santos et. al., (2016) apontam os ossos da região da mandíbula são mais afetados pela ostenecrose devido esta ser menos vascularizada. Outro ponto que pode causar a osteonecrose é a de que a mucosa oral é fina e durante um

procedimento pode sofrer um trauma, permitindo o desenvolvimento da mesma (SCARPA, et. al., 2010).

Dias et. al., (2016) já apresentou dados relevantes sobre a ocorrência da osteonecrose, segundo o qual 65% dos casos acontecem predominantemente na mandíbula, 26% na maxila e em ambos os locais em apenas 9% das ocorrências.

Outros dados de grande relevância são apresentados por Sousa et. al., (2018) e Jesus et. al., (2019) segundo os quais clinicamente podem ser observadas áreas de exposição com presença de necrose e secreção purulenta, onde a reparação rápida não ocorre, em pacientes que fazem uso contínuo de bisfosfonatos, sem história de radioterapia. Onde a dor pode aparecer assim como dificuldades para mastigar, além de parestesia, o que leva a uma diminuição da qualidade de vida dos pacientes.

Sobre a incidência da osteonecrose, segundo Sales e Conceição (2020) e Germano et. al., (2020) esta é mais comum em pacientes que fazem uso dos medicamentos de bisfosfonatos por via intravenosa como é o caso do zoledronato e o alendronato em altas doses e por um período longo, no primeiro caso, este pode variar entre um ano e um ano e meio, no segundo caso em geral mais de 4 anos e seis meses.

Sousa et. al., (2018) também apresenta em seus estudos a prevalência da osteonecrose causada pela utilização dos bisfosfonatos, nos quais estima-se que seja de 1.9 casos para cada 10.000 pacientes, ou seja, 0,019%. No qual o zoledranato, chega a 1% e o alendronato, via oral, 0,1%, mas em casos de tratamentos prolongados esta estimativa pode atingir 0,21%, por mais de 4 anos.

Jesus et. al., (2019) ressalta que a ocorrência da osteonecrose que se associa a utilização destes medicamentos está relacionada diretamente a dosagem, a via de administração e a duração do tratamento, sendo mais predominante em pacientes que fazem uso de forma intravenosa, com aplicação mensal por mais de 3 anos. No entanto, pacientes com osteoporose que fazem uso constante deste medicamente por via oral também podem desenvolver lesões.

Sobre as prevalências entre a utilização dos medicamentos via oral ou intravenosa vários autores descrevem em seus estudos os fatores de risco, Sales et. al., (2020, p. 08) apresenta o seguinte:

> Um estudo realizado em 2014 que observou 63 casos de osteonecrose dos maxilares relacionada com o uso de bisfosfonatos, descreveu que 90% dos pacientes foram submetidos ao tratamento por via endovenosa, porque

> quando administrado via endovenosa, cerca de 50% das moléculas estão viáveis para se ligar a hidroxapatita, e por via oral apenas 1% se torna viável. O risco de desenvolver esta patologia em pacientes que recebem bisfosfonatos por via de administração endovenosa é significantemente maior do que quando administrado por via oral. O risco de desenvolver a osteonecrose em pacientes que utilizam bisfosfonatos orais é mais descrito para casos em que a duração do tratamento é superior a 3 anos.

Outro estudo sobre o assunto realizado por Germano et. al., (2020, p. 129), traz mais uma consideração de grande relevância, pois constatou que:

> O estudo em questão utilizou mais de 500 mil pacientes, especificamente mulheres após a menopausa (entre a sexta e a sétima década de vida), que utilizavam de medicação oral com bisfosfonatos. Foi percebido que o risco deste grupo apresentar osteonecrose de maxilares aumentava em 6 vezes, comparando-se às pessoas que nunca haviam tomado. Também se deu a percepção de que a medicação intravenosa está extremamente associada a osteonecrose, com cerca de 7-12% de acometimento para usuários com um risco crescente, conforme o seu tempo de utilização. Em contrapartida, a utilização de medicação de forma oral, embora relacionada com a osteonecrose se apresenta muito mais branda, quando comparada a endovenosa, podendo ser até 5 vezes menor e necessitar de muito mais tempo de administração.

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) ressalta que a osteonecrose dos maxilares causada pelo uso de bifosfonatos pode ocorrer em ambos os sexos, entretanto, há predileção pelo gênero feminino, já que o uso de bifosfonatos é amplamente indicado para tratamento de doenças como câncer de mama e osteoporose que acometem predominantemente mulheres (COLÉTE, et al., 2019).

Considerando os dados apresentados acima, Misch (2008) ressalta que quando o paciente necessitar realizar um procedimento odontológico este deverá manter boa higiene oral e dentária para evitar problemas que necessitem de cirurgia óssea; todavia, sempre haverá aqueles com situações eventuais, inesperadas e imprevisíveis. Os procedimentos clínicos dentários que envolvam cirurgia óssea devem ser evitados. A terapia endodôntica é preferível à extração dentária e se deve evitar a colocação de implantes dentários. A incidência do desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos em pacientes que recebem o medicamento intravenoso é maior que naqueles que o recebem por via oral.

Com relação aos sintomas que podem ocorrer, de acordo com Duque et. al., (2017), esta pode se manter assintomática por semanas, meses e até anos, mas no

momento em que os sinais e sintomas clínicos aparecem, estes podem vir associados a dor, mobilidade dentária, edema, eritema e ulcerações.

A AAOMS – American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon - Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, classifica a osteonecrose em estágios.

Tabela 1- Adaptada de Carvalho et. al., (2018) estágios e tratamentos da osteonecrose.

ESTÁGIOS	TRATAMENTO
Estágio 0 Não há evidências de exposição do osso, nem de sintomas específicos, ou alterações radiográficas. Os sintomas são: odontalgia sem causa dentária aparente, dor óssea no maxilar, podendo se irradiar para a articulação temporomandibular, ocorre dor no seio maxilar, podendo estar associada a inflamação e espessamento da região e alteração na função neurossensorial. Em relação ao que já foi encontrado nos estudos clínicos, pode-se dizer que há alterações do trabeculado ósseo padrão e sem osso em cavidade de extração, na radiografia é observado regiões de osteonecrose envolvendo o osso circundante, espessamento do ligamento periodontal. Estes achados inespecíficos podem ocorrer em pacientes com história de Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - MRONJ nas fases 1, 2, 3 ou que tenham se curado, não tendo nenhuma evidência de osso exposto.	**Tratamento** O tratamento consiste em: • Orientar a higiene; • Educação do paciente (esclarecer riscos); • Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos; • Antibióticos a base de penicilina: -Fenoximetilpenicilina potássica (Meracilina®, Pen-Ve-Oral®, Penicilina-V®) – 500 mg, 6/6 hrs; - Amoxicilina (Amoxil®, Amoxacilina®) – 500 mg, 8/8 hrs.
Estágio 1 Osso necrótico exposto ou presença de fístulas que podem ser sondadas até o osso, em pacientes que são assintomáticos e sem evidência de infecção. Estes pacientes podem	**Tratamento** O tratamento consiste em: • Orientar a higiene; • Educação do paciente (esclarecer riscos);

apresentar resultados radiográficos como relatado no estágio 0.	• Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana: -Gluconato de Clorexidina 0,12% (Periogard®) – 2 ou 3 vezes ao dia. • Acompanhamento clínico trimestral; • Proteção do osso exposto ao trauma mastigatório; • Analgésicos; • Revisão das indicações da terapia continuada com BPs;
Estágio 2 Osso necrótico e exposto ou presença de fístulas que podem ser sondadas até o osso, associados com infecção, evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta. Mobilidade dental (sem relação com problema periodontal crônico), fístulas periapicais ou periodontais sem associação com necrose pulpar, cárie, traumas ou restaurações. Na radiografia é observado perda óssea ou reabsorção sem relação com doença periodontal crônica. Podem também ter o aspecto radiográfico relatado no estágio 0.	**Tratamento** O tratamento consiste em: • Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana: -Gluconato de Clorexidina 0,12% (Periogard®) – 3 vezes ao dia; Analgésicos; Irrigar local com: -Clorexidina a cada 72 horas por 4 semanas; - Ou PVPI; Antibióticos a base de penicilina: -Fenoximetilpenicilina potássica (Meracilina®, Pen-Ve-Oral®, Penicilin-V®) – 500 mg, 6/6 hrs; -Amoxicilina (Amoxil®, Amoxacilina®) – 500 mg, 8/8 hrs; -Amoxicilina + ácido clavulânico (Clavulin®) - 500m mg+125mg, 8/8 hrs; - Clindamicina (Clindacin®, Dalacin C®) – 300mg, 12/12 hrs; - Associação com Metronidazol (Flagyl®) – 500mg, 8/8 hrs; • Debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e para controlar a infecção.
Estágio 3 Osso necrótico exposto ou presença de fístulas que podem ser sondadas até o osso em pacientes com infecção e dor, e com pelo menos um dos achados clínicos seguintes: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e	**Tratamento** O tratamento consiste em: • Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana; • Antibióticos a base de penicilina; • Analgésicos; • Debridamento cirúrgico ou ressecção.

zigomático na maxila), resultando em fraturas patológicas, fístula extraoral, oroantral ou comunicação nasal ou osteólise extendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou o assoalho do seio maxilar.	

De acordo com Scarpa et. al., (2010) antes que o paciente inicie o tratamento com bisfosfonato ele deve passar por um exame da cavidade oral completa, e se for necessário realizar todos os procedimentos invasivos, para depois iniciar a terapia. O prazo mais adequado é de pelo menos um mês para que toda a cicatrização óssea aconteça e requer terapia antibiótica e profilática.

Segundo Reis (2010, p. 42) não há um protocolo terapêutico, dentro dos achados da literatura que se baseiem em evidências para que os profissionais atendam pacientes que façam terapia com bisfosfonato, mas algumas recomendações devem estar sempre presentes:

> - Informar pacientes e suas famílias sobre o cuidado oral necessário.
> - Notificar o paciente a informar o aparecimento de qualquer problema oral ou de quaisquer procedimentos odontológicos.
> - Controle radiográfico de extrema importância.

Segundo estudos de Rigo, Gomes e Mayer (2017) e Cerqueira et. al., (2017) o desenvolvimento de osteonecrose após a instalação de um implante dentário pode ser um efeito colateral em pacientes que realizam tratamento com medicação a base de bisfosfonato, seja ela oral ou intravenosa, sendo que a ocorrência da osteonecrose nos maxilares é mais rápida após a conclusão, ou durante o tratamento, diante deste fato é possível que este medicamento tenha um efeito de potencializar a perda dos implantes.

Nos estudos de Melo, Chetertich e Bordini (2011) há evidências de que a falência dos implantes foi mínima em pacientes submetidos a terapia com bisfosfonatos – orais e intravenosos, e concluiu-se que houve osseointegração após o procedimento, tornando os implantes permanentes e funcionalmente estáveis.

Segundo Reis (2010, p. 42) não há um protocolo terapêutico, dentro dos achados da literatura que se baseiem em evidências para que os profissionais

atendam pacientes que façam terapia com bisfosfonato, mas algumas recomendações devem estar sempre presentes.

De acordo com Bispo (2013) para que o osseointegração dos implantes tenha êxito são necessárias três fases: na primeira acontece o recrutamento e migração de células osteogênicas na superfície do implante. Na segunda ocorre a neoformação óssea na junção do osso que já existia e o implante, com a junção destas duas fases resulta no conato osteogênico com a superfície do implante. A terceira e última fase é a remodelação óssea, que envolve o turnover propriamente dito.

Quando o paciente faz uso de medicação a base de bisfosfonato, pode acontecer problemas na integração na primeira fase, ou mesmo quando já ocorreu a osseointegração, já na terceira fase o que pode ocorrer é um turnover muito acentuado, o que aumentaria o potencial de perda de osseointegração, e somando-se a estes fatos que existe uma combinação de inibição dos queratinócitos endoteliais, que causam a redução da capacidade de cicatrização dos tecidos peri-implantares (BISPO, 2013).

No trabalho realizado por Rigo, Gomes e Mayer (2017) eles apresentam dados de Bell (2008) os quais relatam um estudo retrospectivo que avaliou pacientes que faziam uso de medicamentos à base de bisfosfonatos e se estes poderiam ser um fator de risco para que os implantes e enxertos ósseos não obtivessem sucesso quando comparados com pacientes que não utilizavam os medicamentos. Foram realizados 100 implantes em 42 pacientes, do sexo feminino, predominantemente, as quais faziam uso de drogas entre 6 meses e 11 anos antes do procedimento do implante e deram continuidade no tratamento após a cirurgia. Apenas 5 implantes não obtiveram sucesso, o que totaliza um percentual de 95% de sucesso, quando comparados aos 96,5% de sucesso em 734 implantes de pacientes que não faziam uso da medicação. Dos implantes perdidos, nenhum apresentou sinais de osteonecrose, o que levou a conclusão de que o uso de bisfosfonatos pela via oral não apresenta risco aos implantes e ou enxertos ósseos.

Os estudos realizados por Cerqueira et. al., (2017) retratam que o sexo feminino com falhas nos implantes aumentou as probabilidades de relatar um histórico de uso e bisfosfonatos orais em comparação aos implantes que deram certo no sexo masculino. Diante destes achados é importante que os profissionais de odontologia fiquem atentos ao aumento de risco para a falha dos implantes associados ao uso de drogas que tenham em sua fórmula bisfosfonatos orais em determinada população. A

conclusão deles está de acordo com a recomendação de descontinuação da terapia com bifosfonatos orais em usuários de longo prazo, por 4-6 meses antes da instalação do implante, e vários meses depois, para permitir a recuperação e a osseointegração.

No que diz respeito a colocação de implantes para os pacientes que fazem uso de bisfosfonato, Guimarães (2012) e Borges (2015) em seus estudos ressaltam que os implantes podem ser realizados, desde que os pacientes sejam cuidadosamente avaliados, os critérios a serem observados são os fatores de risco como dose e duração do tratamento, gênero feminino, idade superior a 55 anos. Há comorbidades que associada ao bisfosfonatos podem aumentar os riscos como a diabetes, obesidade, o uso de tabaco de maneira excessiva também pode agravar o quadro. A realização de tratamentos concomitantes como corticoterapia, quimioterapia, terapia imunossupressora. Doenças periodontal, má higiene bucal e dental pode ser agravante do quadro.

Santos (2016), Rigo, Gomese Mayer (2017) apresentam em seus estudos que os casos de osteonecrose estavam associadas a enfermidades subjacentes, como doenças malignas, osteoartrite e polimialgia reumática.

Scaff (2017) apresenta em sua pesquisa trabalho realizado por Lazarovici et. al., (2010) onde foi acompanhado 27 pacientes que desenvolveram osteonecrose em associação aos implantes dentários e chegaram à conclusão de que esta condição é um efeito colateral do tratamento de bisfosfonatos e que acontece como uma complicação tardia, fazem a sugestão de que estes pacientes devem ser acompanhados por longos períodos, e quando desenvolvem a osteonecrose devem ser submetidos a um tratamento de longo prazo com doxiciclina de 100 a 200 mg/d, e seus implantes devem ser removidos apenas se a antibioticoterapia não conseguir aliviar os sinais e sintomas.

De acordo com os estudos de Cerqueira et. al., (2017) os riscos de desenvolver osteonecrose é significativamente maior nos medicamentos de uso endovenoso que nos de uso oral, podendo atingir uma incidência de até 100 vezes mais. Quando se utiliza o bisfosfonato, concomitantemente à colocação do implante osseointegrado pode interferir nos índices de tratamento reabilitador por alterar a qualidade e a resposta do tecido ósseo. Casos relatados na literatura mostram perdas de implantes osseointegrados em pacientes com histórico de tratamento com bisfosfonato. Entretanto, estudos desenvolvidos em animais e humanos mostraram não haver

associação negativa entre instalação de implantes em pacientes com uso de bisfosfonato.

Os mesmos pesquisadores ainda trazem dados e orientações da Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais, nas quais ressaltam que implantes osseointegrados não devem ser instalados em pacientes que estão fazendo uso de bisfosfonatos endovenosos. E que a instalação pode ser realizada de maneira segura em pacientes que fazem uso oral da substância, desde que tenha sido usado por menos de 3 anos (CERQUEIRA, et. al., 2017).

6 CONCLUSÃO

Após a realização das pesquisas sobre o uso de bisfosfonatos, osteonecrose e implantes dentários foi possível perceber que não há um consenso na literatura se os mesmos devem ser realizados ou não.

Também não há um protocolo que os cirurgiões-dentistas devam seguir para tal procedimento, havendo estudos que relatam perdas dos implantes em pacientes que utilizaram os bisfosfonatos e outros onde a osseointegração aconteceu de maneia que não houve problemas relacionados ao procedimento.

O insucesso na osseointegração em pacientes com histórico de tratamento com bisfosfonato se trata de uma inter-relação entre essa classe de medicação e seus efeitos adversos nos ossos maxilares afetando, dessa forma, o processo de osseointegração.

Pacientes candidatos à reabilitação com implantes e que fazem uso de bisfosfonatos devem ser orientados quanto aos riscos de desenvolvimento da osteonecrose e como consequência a perda dos implantes instalados.

REFERÊNCIAS

BISPO, L. B. Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos **Rev. Bras. Odontol.** vol.70 no.2 Rio de Janeiro, jul./dez. 2013. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722013000200020 acesso em: 31 out. 2020

CARVALHO L. N, et al. Osteonecrose dos maxilares relacionado ao uso de medicação: diagnóstico, tratamento e prevenção. **Rev. CES Odont**. vol. 31, n. 02, p. 48-63, 2018. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-971X2018000200048&lng=en&nrm=iso&tlng=pt Acesso em 26 out. 2020

CERQUEIRA, G. F.; CERQUEIRA, K. R. M.; FERREIRA, E. J.; CORRÊA, G. O.; STABILE, G. A. V. Instalação de implantes osseointegrados em pacientes submetidos a tratamento com bisfosfonato nitrogenado: revisão da literatura. **Brazilian Lounal of surgery and clinical research,** v.20, n.1, p.191-197, 2017. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20171019_234446.pdf Acesso em: 30 out. 2020

CHAVES, R. A. C.; QUEIROZ, T. P.; FALONI, A. P. S**.** Bifosfonatos e denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia**.** Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Implantodontia, Universidade de Araraquara, UNIARA, Araraquara, **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 12, n. 02, p. 66-80, 2018. Disponível em: https://www.revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/483#:~:text=Os%20BPs%20se%20ligam%20ao,MRONJ%2C%20a%20literatura%20%C3%A9%20controversa. Acesso em: 12 out. 2020

CHIANESI, A. C. M.; MONTEIRO, C. A. A importância dos bisfosfonatos na odontologia. Monografia apresentada ao Centro Universitário São Lucas. Porto Velho, 2018. Disponível em: http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2660/Ana%20Carolina%20Martins%20Chianesi,%20Camila%20Ara%C3%BAjo%20Monteiro%20-%20A%20import%C3%A2ncia%20dos%20bisfosfonatos%20na%20odontologia.pdf?sequence=1 Acesso em: 27 out. 2020

COLÉTE J. Z.*; et al*. Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos. Relato de caso e revisão de literatura. **Arch Health Invest,** 2019; 8(1): 20-27. Disponível em:

https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/3129/pdf Acesso em: out. 2020

DIAS DHS, *et al.* Osteonecrose associada ao uso de alendronato de sódio: relato de caso. **Rev Higei@.** UNIMES, 2016. Disponível em: https://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/view/614 Acesso em: 28 out. 2020

DUQUE MGB*, et al.* Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso. **RFO,** v. 22, n. 03, p. 368-373, 2017. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905019/7612.pdf acesso em: 27 out. 2020.

GERMANO, V. E.; MEDEIROS, A. M. G.; XAVIER, C. M. R.; FONSECA, D. A. M. LIMA, E. L. F. Uso de bisfosfonato e a ocorrência da osteonecrose dos maxilares: uma revisão de literatura. **Revista de Ciências e Saúde – Nova Esperança,** v. 18, n. 2, p. 127/134, ago. 2020. Disponível em: https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/192 acesso em: 27 out. 2020.

JESUS AP, *et al.* Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. **RFO UPF,** v. 24, n. 1, p. 22-30, 2019. Disponível em: http://seer.upf.br/index.php/rfo/article/view/8790/114114481

MELO, J. R.; CHETERTICH, A. C.; BORDINI, P. J. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos e suas implicações na prática da implantodontia: revisão da literatura. **Revista Innov Implant J, Biomater Esthet,** São Paulo, v.6, n.3, p.47-55, set/dez 2011.

MISCH, C. E. **Implantes dentais contemporâneos.** Trad. Izabella de Jesus Pasolini. Rio de Janeiro: Elsevir, 2008.

MILORO, M.; GHALI, G. E.; LARSEN, P. E.; WAITE, P. D. **Princípios de Cirurgia Bucomaxilofacial de Peterson**. Volume 1 e 2. 3º edição. Editora Santos, 2016.

QAMHEYA, A. H. S.; YENIYOL, S.; ARISAN, V. Osteonecrose relacionada ao bisfosfonato da mandíbula e implantes dentários. **J Istanb Univ Fac Dent.** n. 50, v. 1, p. 59-64, 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28955557/ acesso em: 10 out. 2020.

REIS, P. M. C. **Osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos.** Faculdade de Odontologia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2010. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-95DNA8/1/monografia.pdf Acesso em: 10 out. 2020

RIGO, R. F.; GOMES, F. V.; MAYER, L. Osteonecrose perimplantar relacionada ao uso de bisfosfonatos: revisão de literatura. **RvAcBO**, v.26, n.1, p.31-37, 2017

SALES, L. M. B.; VASCONCELOS, T. S. B.; CAMPOS, D.; AMORIM, J. Osteonecrose dos maxilares induzidas por bisfosfonatos intravenoso. **Revista Cathedral,** v. 02, n. 01, 2020. Disponível em: http://cathedral.ojs.galoa.com.br/index.php/cathedral/article/view/46 acesso em 20 set. 2020

SALES, K. O.; CONCEIÇÃO, L. S. A atuação do cirurgião dentista frente á osteonecrose dos maxilares associadas ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. **J Business Techn.** v. 14, n. 2, p. 99-110, 2020. Disponível em: http://revistas.faculdadefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/562/433 acesso em: 22 set. 2020

SANTOS, L. C. S.; PERIERA, R. P.; GUSMÃO, J. M. R.; ALMEIDA, O. D. S. Influencia do uso de bisfosfonato em pacientes submetidos a implantes dentários: revisão de literatura. **Revista Bahiana de Odontologia**, v. 7, n. 01, p. 22-30, mar. 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/301528826_INFLUENCIA_DO_USO_DE_BISFOSFONATOS_EM_PACIENTES_SUBMETIDOS_A_IMPLANTES_DENTARIOS_REVISAO_DA_LITERATURA acesso em: 22 set. 2020

SCAFF, C. V. **Implante dentários e osteonecrose relacionado a medicamentos:** revisão de literatura. Monografia apresentada a UEL – Universidade Estadual de Londrina. Londrina, 2017. Disponível em: http://www.uel.br/graduacao/odontologia/portal/pages/arquivos/TCC2017/CAROLINE%20VIEIRA%20SCAFF.pdf Acesso em: 31 out. 2020

SCARPA, L. C.; LEITE, L. C. M.; LACERDA, J. C. T.; ARANTES, D. C. B. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde.** V. 12, n. 01, p. 86-92, 2010. Disponível em: https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/290 acesso em 10 out. 2020.

SOUSA AS, et al. Protocolo de atendimento odontológico de pacientes em tratamento com bisfosfonatos. **Rev Saúde,** v. 12, n. ½, p. 54-61, 2018. Disponível

em: http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/3278/2547 Acesso em: 30 out. 2020