

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

OTÁVIO MAGNUS BORGES

INSTALAÇÃO DE IMPLANTES EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE
BIFOSFONATOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Porto Alegre

2015

OTÁVIO MAGNUS BORGES

INSTALAÇÃO DE IMPLANTES EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE
BIFOSFONATOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador Prof. Dr. Angelo Luiz Freddo

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Borges, Otávio Magnus

Instalação de Implantes em Pacientes que fazem uso de Bifosfonatos: Uma Revisão de Literatura / Otávio Magnus Borges. -- 2015.

51 f.

Orientador: Angelo Luiz Freddo.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Implantes. 2. Bifosfonatos. 3. Reabilitação Oral. 4. Osteonecrose. 5. Osteointegração. I. Freddo, Angelo Luiz, orient. II. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais, Gilnei Roberto Scardosim Borges, e a minha mãe, Jane Magnus Borges, pela oportunidade a mim gerada, pois sem eles não conseguiria ter feito o curso de Odontologia e por estarem sempre presentes em minha vida.

Ao meu irmão, Diogo Magnus Borges, por sempre me incentivar e me aconselhar.

Agradeço primeiramente aos meus pais, Gilnei e Jane por não medirem esforços para que eu conseguisse realizar esse objetivo. Ao meu irmão Diogo, pelo companheirismo e incentivo

A todos os professores pelos ensinamentos diários, em especial ao Prof. Angelo Freddo pela orientação deste trabalho.

A Deus, por ter abençoado a realização desta conquista

*“Nada é suficientemente bom.
Então vamos fazer o que é certo,
dedicar o melhor de nossos esforços para atingir o inatingível,
desenvolver ao máximo os dons que Deus nos concedeu,
e nunca parar de aprender.”*

Ludwig van Beethoven

RESUMO

BORGES, O. M. **Instalação de implantes em pacientes que fazem uso de bifosfonatos**: uma revisão de literatura. 2015. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

Desde sua introdução na prática clínica, os bifosfonatos têm sido cada vez mais usados para uma variedade de distúrbios ósseos. Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Pelo fato dos bifosfonatos serem uma classe de medicamentos que interagem no remodelamento ósseo, o uso prolongado desses fármacos pode levar ao comprometimento da qualidade óssea normal por excesso da supressão da reparação óssea. Em relação à prática odontológica, a reabilitação com implantes dentários está se tornando amplamente difundida na sociedade e grande parte dos pacientes procuram essa alternativa de tratamento. No entanto, após o primeiro relato de caso descrito por Marx (2003) onde foi observada a relação entre o uso de bifosfonatos e osteonecrose em mandíbula, inúmeros estudos passaram a ser realizados para verificar as alterações na cavidade bucal devido a este fármaco. Deste modo, o presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura relacionando a instalação de implantes em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, reconhecendo o grupo de pacientes de risco, mecanismo de ação do fármaco, sinais e sintomas, além de estabelecer protocolo preventivo e terapêutico.

Palavras-chave: Implantes. Bifosfonatos. Reabilitação oral. Osteonecrose. Osteointegração. Integração óssea.

ABSTRACT

BORGES, O. M. **Installation of implants in patients taking bisphosphonates: a literature review.** 2015. 49 f. Final Paper (Graduation in Dentistry) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

Since its introduction into clinical practice, bisphosphonates have been increasingly used for a variety of bone disorders. Bisphosphonates are analogues of pyrophosphate, a natural inhibitor of bone resorption. Because bisphosphonates are a class of drugs that interact in bone remodeling, prolonged use of these drugs can lead to impairment of normal bone quality by excessive suppression of bone repair. Regarding dental practice, rehabilitation with dental implants is becoming widespread in society and the majority of patients seeking this treatment option. However, after the first case report described by Marx (2003) where it was observed the relationship between bisphosphonate use and osteonecrosis in the jaw, numerous studies have been carried out to check for changes in the oral cavity due to this drug. Thus, this paper aims to conduct a literature review relating to installation of implants in patients taking bisphosphonates, recognizing the risk group of patients, the drug's mechanism of action, signs and symptoms, and to establish preventive protocol and therapeutic.

Keywords: Implants. Bisphosphonates. Oral rehabilitation. Osteonecrosis. Osseointegration.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Estrutura química do pirofosfato comparado ao bifosfonato19
- Figura 2 - Implantes dentários em maxila de paciente em uso de bifosfonatos intravenosos, evidenciando perda dos implantes e exposição óssea ..25
- Figura 3 - Caso Clínico relacionando BF e implantes29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diferenças entre os tipos de BF's	20
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	–	Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo Faciais
ADA	–	American Dental Association
AppCp	–	Nucleotídeos não-hidrolisáveis
ATP	–	Trifosfato de adenosina
BF's	–	Bifosfonatos
BF's-N	–	Bifosfonatos nitrogenados
CTX	–	Telepeptídeo-C terminal
FPP	–	Difosfato de farnesil
GGPP	–	Difosfato de geranyl-geranyl
HMG-CoA Redutase	–	enzima 3-hidroxy-3-metilglutárica-CoA
I.V	–	Intravenoso
ONMAB	–	Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos
PPI	–	Pirofosfato inorgânico
PTH	–	Paratormônio
V.O	–	Via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1	METABOLISMO ÓSSEO e OSTEINTEGRAÇÃO	14
3.2	MECANISMO DE AÇÃO DOS BIFOSFONATOS	18
3.3	RELAÇÃO DO USO DOS BISFOSFONATOS E A IMPLANTODONTIA	22
3.4	CONDUTAS TERAPÊUTICAS NAS COMPLICAÇÕES DECORRENTES DO USO DE BIFOSFONATOS	32
4	DISCUSSÃO	40
5	CONCLUSÃO	44
	REFÊRENCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

Há mais de três décadas atrás, os primeiros artigos sobre o uso de implantes orais em seres humanos foram publicados (BRÅNEMARK et al., 1969). Atualmente, mais de 15000 publicações sobre implantes orais em humanos encontram-se na literatura. Um número substancial de estudos longitudinais com períodos de acompanhamento de até 20 anos preveem uma alta previsibilidade de desses implantes, tanto para a incorporação aos tecidos como de manutenção de estabilidade clínica. . Deste modo, existe um consenso geral de que os implantes em pacientes desdentados parece ser uma opção recomendável, especialmente para os pacientes que apresentam desfavorável condição anatômica ou não se adaptam ao tratamento com próteses convencionais (WATSON et al., 2007; NAERT; GIZANI; VAN STEENBERGHE, 1998; ALLEN; MCMILLAN; LOCKER, 2001; ZITZMANN; MARINELLO, 2000).

Desde sua introdução na prática clínica, os bifosfonatos têm sido cada vez mais usados para uma variedade de distúrbios ósseos (MADRID; SANZ, 2009). Os bifosfonatos são análogos químicos da substância endógena, denominada “ácido pirofosfórico”, que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. De fato, estima-se que 30 milhões de bifosfonatos são prescritos anualmente apenas nos Estados Unidos e mais de 190 milhões em todo o mundo (MANFREDI et al., 2011). No entanto, após o primeiro relato de caso descrito por Marx (2003) onde foi observada a relação entre o uso de bifosfonatos e osteonecrose em mandíbula, inúmeros estudos passaram a ser realizados para verificar as alterações na cavidade bucal devido aos efeitos deste fármaco (RUGGIERO et al., 2009).

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo Faciais (AAOMS), a Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos(ONMAB) só é diagnosticada quando o paciente estiver em tratamento com bifosfonatos ou já ter feito uso dele, bem como apresentar áreas de exposição óssea necrótica nos maxilares, as quais persistem por mais de oito semanas e que não foram irradiadas.

Pelo fato dos bifosfonatos serem uma classe de medicamentos que interagem no remodelamento ósseo, o uso prolongado desses fármacos pode levar ao comprometimento da qualidade óssea por excesso da supressão da reparação

óssea (ALTUNTAL; GÜVENER, 2004; ALDUNTAL et al., 2007; MASHIBA et al., 2000).

Esse trabalho justifica-se pois ambos os implantes orais e terapias com bifosfonatos são tratamentos atualmente muito comuns em pacientes adultos e existe uma preocupação crescente sobre o uso desta medicação,

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Essa pesquisa tem o objetivo avaliar as características e mecanismo de ação dos bifosfonatos e correlacionar às consequências desse fármaco na instalação de implantes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar o perfil de pacientes que faz uso deste fármaco, averiguando os tipos de bifosfonatos para que estão sendo utilizados;
- b) Avaliar a interação na reabilitação com implantes em pacientes que fazem uso de bifosfonatos e suas complicações;
- c) quais possibilidades terapêuticas frente às complicações destes fármacos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 METABOLISMO ÓSSEO e OSTEOINTEGRAÇÃO

O osso é um tecido multifuncional, metabolicamente muito ativo, constituído por uma população heterogênea de células, em diferentes estágios de diferenciação celular. É um tecido metabolicamente que sofre um processo contínuo de renovação e remodelação. Esta atividade é, em sua maior parte, consequência da atividade de dois tipos celulares principais, característicos do tecido ósseo: os osteoblastos e os osteoclastos, além de um terceiro tipo celular, os osteócitos, derivados dos osteoblastos, que são metabolicamente menos ativos e sua função menos conhecida (MISCH, 2009).

Os osteoblastos são células diferenciadas que produzem a matriz óssea, secretando colágeno e a substância fundamental, que constituem o osteóide e situam-se em aposição ao osso em formação. Mais do que isso, os osteoblastos participam da calcificação da matriz através da secreção de pequenas vesículas ricas em fosfatase alcalina, esta que cliva o pirofosfato e assim remove sua influência estabilizadora e aumenta o fosfato local para a mineralização (JONHSON, 2000).

Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea. São células que surgem pela fusão de células mononucleadas e podem ter até 50 núcleos. Os precursores mononucleados dos osteoclastos são provavelmente atraídos para os sítios de reabsorção óssea por produtos parcialmente degradados do osteóide. A parte do osteoclasto que entra em contato com o osso se apresenta altamente pregueada e é chamada de borda estriada. Esta varre a superfície do osso, continuamente alterando sua configuração, à medida que liberam ácidos e enzimas hidrolíticas que dissolvem a matriz proteica e os cristais de minerais. Quando a reabsorção é completada, os osteoclastos são inativados e perdem alguns de seus núcleos. (JOHNSON, 2000).

O processo de remodelação óssea desenvolve-se com base em dois processos antagônicos, mas acoplados: a formação e a reabsorção óssea. O acoplamento dos dois processos permite a renovação e remodelação óssea e é mantido a longo prazo por um complexo sistema de controle que inclui hormônios, fatores físicos e fatores humorais locais. Uma série de condições como idade,

doenças ósteo-metabólicas, mobilidade diminuída, ação de algumas drogas, podem alterar este equilíbrio entre formação e reabsorção, levando ao predomínio de um sobre o outro.

O osso é constituído aproximadamente por 70% de minerais, 20% de matriz orgânica e cerca de 10% de água, o que o diferencia de outros tecidos conjuntivos menos rígidos (RATH et al., 2000). A matriz mineral ou inorgânica é formada predominantemente por Ca e P, na forma de cristais de hidroxiapatita, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, constituindo aproximadamente 60 a 70% do peso do osso e sendo responsável pelas propriedades de rigidez e resistência à compressão. (FIELD, 2000).

A manipulação biomecânica do osso é a base fisiológica da reconstrução do sistema estomatognático. A homeostasia do cálcio é o processo pelo qual o equilíbrio mineral é mantido, sendo o ideal mantermos a manutenção dos níveis de cálcio sérico em cerca de 10mg/dL. Uma diminuição no nível sérico de cálcio estimula a secreção de paratormônio (PTH), o que aumenta o transporte dos íons cálcio do fluido ósseo para dentro dos osteócitos e das células de revestimento ósseo. Outro hormônio antagônico ao PTH, a calcitonina – produzida pelas células intersticiais na glândula tireóide, ajuda a controlar a hipercalemia suprimindo temporariamente a reabsorção óssea (MISCH, 2009).

A reabilitação com implantes dentários está se tornando amplamente difundida na sociedade e grande parte dos pacientes procuram essa alternativa de tratamento. Há mais de três décadas atrás, os primeiros artigos sobre o uso de implantes orais em seres humanos foram publicados (BRÅNEMARK et al., 1969). Atualmente, mais de 15000 publicações sobre implantes orais em humanos encontram-se na literatura.

A osteointegração é a união estável e funcional entre o osso e uma superfície de titânio. O processo de osteointegração é descrito por Davies em três fases: hemostasia, formação de tecido de granulação e formação óssea. A primeira fase, a hemostasia, tem por objetivo a formação de coágulo. Um aspecto importante nesta fase é a aderência da rede de fibrina na superfície do implante. A fase de formação do tecido de granulação é caracterizada pela fagocitose de restos teciduais necróticos, neoformação vascular intensa e deposição de matriz pelos fibroblastos formando um arcabouço para emergência do sistema vascular. A fase de formação óssea envolve os processos de osteocondução (migração de células com potencial osteogênico para a área do reparo peri-implantar), contração da ferida

(responsável também pelo afastamento da ferida da superfície do implante), crescimento aposicional (diferenciação das células em osteoblastos, produção e secreção de matriz óssea) e formação óssea “de novo”. Por fim, a matriz passa a ser mineralizada (DAVIES,1996).

O restabelecimento da estética e da função oral com a prótese implanto-suportada requer manipulação óssea substancial, e a resposta biomecânica à função alterada e às cargas aplicadas depende do estado metabólico do paciente. Para que este método se desenvolva adequadamente é necessário que o implante consiga se osteointegrar ao tecido ósseo receptor, já que a integração óssea é a chave do sucesso clínico cirúrgico que, posteriormente, será completado após o término da fase protética. Porém, muitos são os fatores a serem considerados para que esta osteointegração ocorra de maneira satisfatória. Após a instalação dos implantes, a cicatrização tecidual é influenciada pela capacidade do organismo de se regenerar pela natureza da destruição tecidual. A excelente vascularização dos tecidos na região assim como a capacidade da resposta local do hospedeiro proporciona ótimas condições para uma rápida cicatrização tecidual. (SAILER; PAJAROLA, 2000).

Segundo Martins et al. (2011), a implantodontia é citada como o ápice na modernidade quando a questão discutida é reabilitação oral. Porém, para que se alcance um alto índice de sucesso é necessário, além de um amplo conhecimento na área, uma anamnese criteriosa do estado de saúde do paciente. Dessa forma, por meio de uma revisão de literatura composta por 23 artigos, o mesmo buscou verificar alguns fatores de riscos gerais e específicos, além de conhecer as variáveis de um implante. Como resultados, o estudo relata que é de extrema importância a que se realizem exames adequados do candidato a receber os implantes. Dentre estas alterações as mais significativas são: pacientes com histórico de infarto, insuficiência cardíaca, valvulopatias, câncer desenvolvido, hemofilia, anemia, osteoporose, diabetes e AIDS. Além disso, outros fatores como uma assepsia e antissepsia adequada, capacidade de se obter a estabilidade primária durante o ato cirúrgico, tempo de cicatrização e cuidados pós-operatórios também foram citados como fatores que influenciam a osteointegração.

Outro parâmetro de extrema importância e que influencia a osteointegração e o sucesso do tratamento com implantes é a análise óssea da área receptora do implante, esta que possui diversas classificações. Dentre as mais utilizadas, está à

classificação de Lekholm e Zarb 1985, que pode ser encontrada na literatura como: tipo I – osso cortical denso; tipo II – cortical denso e osso trabeculado grosso; tipo III – cortical óssea fina ao redor de um osso trabecular denso; tipo IV – fina camada de osso cortical ao redor de um núcleo de osso trabecular de baixa densidade (MISCH, 2009).

Uma boa saúde dos tecidos periodontais também é um fator muito importante para a osteointegração, pois evita infecções causadas por bactérias presentes nas bolsas ao redor dos dentes naturais, assegurando excelentes resultados dos tecidos em contato com o implante. A mucosa periimplantar também é semelhante à periodontal e apresenta-se constituída de epitélio bucal ceratinizado, epitélio sulcular, epitélio juncional e uma zona de tecido conjuntivo formada por fibras colágenas periimplantares ancoradas na crista óssea marginal e dispostas paralelas à superfície do implante. Mesmo sendo semelhantes, a resistência à infecção é maior no tecido gengival quando comparada a mucosa periimplantar. (SANTOS; MIRANDA; MONTEIRO, 2011).

O critério de sucesso mais aceito para avaliação dos implantes foi proposto por Albrektsson et al. (1986). Estes autores sugeriram que a perda óssea no primeiro ano de função do implante deve ser menor do que 1,5 mm e que nos anos subsequentes, a taxa de perda óssea anual deve ser menor do que 0,2 mm.

Martins et al. (2011) em sua revisão de literatura diz que para uma avaliação mais precisa, o implante deve apresentar ausência de dor durante a palpação, percussão ou função, apresentar uma fixação rígida; ausência de mobilidade horizontal ou vertical; menos de 1,5 mm de perda óssea marginal no primeiro ano e perda de 0,1 mm anual nos anos seguintes; não apresentar histórico de exsudado, ausência de radiolucidez; e pouco ou nenhum sangramento.

Shibuya et al. (2012) buscou em um estudo retrospectivo determinar o resultado da instalação de implantes e identificar os fatores de risco associados com as falhas dos implantes. Neste estudo, um total de 151 pacientes receberam 619 implantes de julho de 2003 a maio de 2010 e foram acompanhados até junho de 2011. Entre os 619 implantes, apenas nove implantes maxilares e oito implantes mandibulares não obtiveram sucesso, concluindo o estudo assim com uma taxa de sucesso de 96,82%.

Existe um consenso geral de que os implantes em pacientes desdentados parece ser uma opção recomendável, especialmente para os pacientes que

apresentam desfavorável condição anatômica ou não se adaptam ao tratamento com próteses convencionais (WATSON et al., 2007; NAERT; GIZANI; VAN STEENBERGHE, 1998; ALLEN; MCMILLAN; LOCKER, 2001; ZITZMANN; MARINELLO, 2000). Entretanto, o profissional deve ter o conhecimento que diferentes fatores interferem no processo da osteointegração, tais como biocompatibilidade do material, qualidade e quantidade óssea, técnica cirúrgica, condições sistêmicas, uso de medicações e que estas podem interagir entre si e a omissão ou descuido de um determinante pode levar a perda do implante (MADRID; SANZ; 2009).

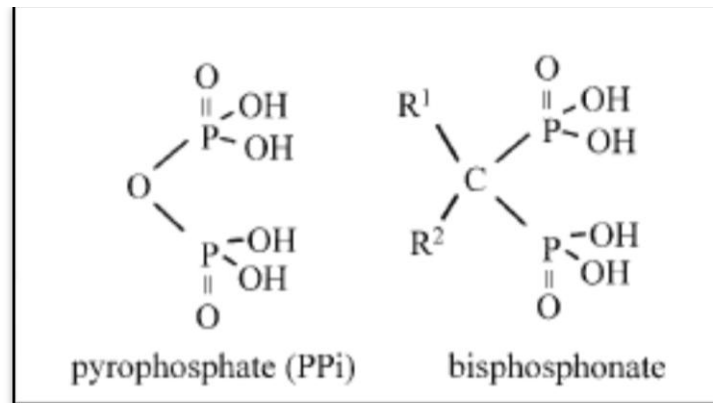
3.2 MECANISMO DE AÇÃO DOS BIFOSFONATOS

Apesar dos bifosfonatos (BF's) terem sido sintetizados no século XIX, o conhecimento sobre as suas características biológicas datam da década de 60. Sua origem foi na utilização prévia de fosfatos condensados, pois no passado estes eram utilizados com propósitos industriais, como agentes anti-sedimentação e como aditivos para limpeza dos canos de água e óleo, prevenindo a formação do carbonato de cálcio (FLEISCH, 2002).

Desde sua introdução na prática clínica, os bifosfonatos têm sido cada vez mais usados para uma variedade de distúrbios ósseos, sendo que, de fato, estima-se que 30 milhões de bifosfonatos são prescritos anualmente apenas nos Estados Unidos e mais de 190 milhões em todo o mundo (MADRID; SANZ, 2009). Os BF's são amplamente utilizados para o tratamento de uma série de doenças ósseas causadas por uma excessiva ação osteoclástica, tais como a osteoporose, tumores ósseos como mieloma múltiplo, hipercalemia maligna, doença de Paget (HILLNER et al., 2000; MAJOR et al., 2001; BERENSON et al., 2002).

Os bifosfonatos são análogos químicos da substância endógena reguladora do metabolismo ósseo, denominada "ácido pirofosfórico", que no organismo se encontra como pirofosfato inorgânico (PPI), no qual o átomo central de oxigênio da ligação P-O-P é substituído por um átomo central de carbono (P-C-P) e essa modificação faz com que os BF's sejam mais resistentes a degradação enzimática e possuam uma meia vida biológica maior (MANFREDI et al., 2011).

Figura 1 - Estrutura química do pirofosfato comparado ao bifosfonato



Fonte: modificado de ROGERS et al., 2000.

Os bifosfonatos apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato ligados covalentemente a um carbono central acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2. A primeira cadeia, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos bifosfonatos, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo, funcionando com um “gancho”. Já a cadeia longa R2 determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico, esta que, basicamente, apresenta duas categorias: os nitrogenados (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zoledronato) e os não nitrogenados (etidronato e tiludronato) (BRAUN; LACONO, 2005).

Os BF's apresentam baixa absorção intestinal em humanos e ocorre porque estes fármacos são pouco lipofílicos, dificultando o transporte através da barreira epitelial. Além disso, são moléculas relativamente grandes, negativamente carregadas no pH intestinal e complexam facilmente com o cálcio, prejudicando ainda mais a sua absorção. Os alimentos causam uma acentuada diminuição na absorção dos BF's, devendo estes serem administrados pelo menos 30 minutos antes da primeira alimentação diária (FIELD, 2000).

As vias de administração dos BF's pode se dar por duas formas: por via oral – no qual geralmente é utilizado para doenças em que exista lise óssea, como a osteoporose; ou por via intravenosa – normalmente para estabilizar câncer metastático, defeitos de reabsorção óssea de mieloma múltiplo e hipercalemia. A administração dos BF's via oral ocorre uma vez por semana enquanto os por via

intravenosa a cada 3 a 4 semanas a uma dose única, variando as concentrações de acordo com cada geração (ROGERS et al., 2000).

A análise das características espaciais dos BF's permite a compreensão da diferença de sua potencialidade, mesmo antes do mecanismo molecular de ação ser elucidado. Os estudos das relações entre a estrutura dos BF's e a sua potência tem sugerido que a capacidade destes fármacos para inibir a reabsorção óssea dependem de 2 propriedades específicas: a posição R1, que concede alta afinidade para o tecido ósseo que permite a segmentação rápida e eficiente dos bifosfonatos e, uma vez localizada dentro do osso, a conformação da estrutura tridimensional da cadeia lateral R2 que determinará a atividade biológica da molécula e a capacidade de influenciar alvos moleculares específicos (DRAKE; CLARKE; KHOSLA, 2008). As características de cada fármaco podem ser analisadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Diferenças entre os tipos de BF's

Bifosfonato	R1	R2	Potência	Administração
Clodronato	Cl	Cl	~10	Oral
Etidronato	OH	CH ₃	~1	Oral
Pamidronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	~100	IV
Alendronato	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	>100 - <1000	Oral
Neridronato	OH	(CH ₂) ₅ NH ₂	~100	Oral
Olpadronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	>100- <1000	Oral, IV
Ibandronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃	>1000 - <10000	Oral, IV
Residronato	OH	CH ₂ -3-piridina	>1000 - <10000	Oral
Zoledronato	OH	CH ₂ -imidazol	>10000	IV

Fonte: modificado de MONTOYA-CARRALERO et al., 2010; LANÇAS, 2005.

Os BF's não nitrogenados, tais como clodronato e etidronato, podem ser incorporados metabolicamente por análogos não hidrolizáveis do trifosfato de adenosina (ATP), invertendo as reações de aminoacil-transfer RNA sintase. Os metabólitos resultantes desta reação levam a formação de nucleotídeos não-hidrolizáveis (AppCp) e, o acúmulo destes metabólitos dentro dos osteoclastos inibem a sua função e pode causar a morte celular. Em contraste, o segundo grupo, tais como o alendronato, risedronato, e zoledronato, interferem por meio de outras reações metabólicas, interferindo na via do mevalonato e na sinalização de proteínas reguladoras chaves. A via do mevalonato é uma via biossintética responsável pela produção de colesterol, outros esteróis e lipídios tais como

isoprenóides, difosfato de isopentenil, difosfato de farnesil (FPP) e difosfato de geranyl-geranyl (GGPP). O FPP e GGPP são necessários para a modificação pós-tradução de pequenas GTPases como Ras, Rab, Rho, e Rac. Essas GTPases são importantes proteínas de sinalização que regulam uma variedade de processos celulares importante para a função dos osteoclastos, incluindo a morfologia celular, arranjo do citoesqueleto, tráfico de vesículas e apoptose. Os BF's nitrogenados (BF's-N), por sua vez, inibem a função osteoclástica predominantemente pela inibição da síntese de metabolitos do mevalonato incluindo FPP e GGPP, e, assim, prejudicam a tradução de proteínas, causando alteração na função das GTPases levando a perda da atividade dos osteoclastos. Além disso, estudos mostram que esse grupo de BF's-N parece alterar a função da enzima 3-hidroxy-3-metilglutárica-CoA (HMG-CoA redutase), umas das primeiras enzimas a iniciar o ciclo do mevalonato (RUSSELL, 2007).

Compreendidas em conjunto, estas observações indicam claramente que os bifosfonatos que podem ser agrupados em duas classes: aqueles que podem ser metabolizados em análogos não hidrolizáveis de ATP (não nitrogenados) e aqueles que não são metabolizados, mas pode inibir a tradução de determinadas proteínas (nitrogenadas). A identificação de diferença no mecanismo de ação pode ajudar a explicar algumas das outras diferenças farmacológicas entre as duas classes (RUSSELL, 2007). Os bifosfonatos podem, embora de maneira mais sutil, também ter efeitos sobre os osteoblastos, interferindo na libertação de citocinas que subsequentemente inibe a atividade ou a formação de osteoclastos (BARON; FERRARI; RUSSELL, 2011). A razão disso se dá pelo fato que com o decréscimo da atividade osteoclástica, a matriz óssea mineral não é reabsorvida, inibindo assim a liberação de fatores de crescimento insulino-semelhantes (TGF- β , IGF-I), proteínas morfogenéticas e peptídeos da matriz óssea. Esses fatores de crescimento são importantes para a diferenciação de novos osteoblastos a partir da população de células basais. (ALTUNTAL; GUVENER, 2004).

Essas variações na estrutura química molecular apresentam propósitos biológicos definidos como aumentar a afinidade óssea, aumentar sua potência, adequar à seletividade e diminuir a toxicidade dos bifosfonatos (LICATTA, 2005).

Seguindo a sequência de eventos, devido à ausência de remodelamento ósseo, não haverá remoção de tecido ósseo, essencialmente velho, formando uma área de hipermineralização (observada radiograficamente por esclerose da lâmina

dura e do osso alveolar) sem a presença de células vivas, pois os pequenos capilares presentes no interior do osso se atrofiam, tornando o osso avascular (MARX et al., 2005)

Segundo Mashiba et al. (2000), embora os bifosfonatos apresentem um efeito benéfico quanto à inibição da reabsorção óssea em pacientes com osteoporose, a supressão excessiva do *turnover* ósseo pode levar ao acúmulo de micro-danos. Assim, a maior preocupação clínica com a utilização de bifosfonatos potentes poderia ser o comprometimento da qualidade óssea normal por excesso de repressão da reparação óssea. Uma vez que esses agentes se acumulam no esqueleto, o uso contínuo e em longo prazo poderia levar ao acúmulo de microdanos e possível osteonecrose avascular.

3.3 RELAÇÃO DO USO DOS BISFOSFONATOS E A IMPLANTODONTIA

O uso de bifosfonatos vem sendo investigado nesses últimos anos na área da Odontologia e em virtude da Implantodontia estar diretamente ligada às implicações de remodelamento ósseo e faz-se necessário compreender as possíveis complicações na instalação de implantes em pacientes que fazem uso deste fármaco (AMADEI et al., 2006).

A instalação de implantes atualmente é considerada um procedimento de eleição no que se refere à reposição de dentes perdidos ou ausentes e no restabelecimento de sua função. Nos últimos anos, houve um aumento do número de implantes instalados, sendo que a maioria destes em pacientes com mais de 65 anos. Patologias como a osteoporose e outras patologias osteodegenerativas comuns nesta idade podem interferir no processo de osteointegração dos implantes. (SERRA; LLORCA; DONAT, 2008).

Uma anamnese abrangente é essencial antes do início de qualquer tratamento. Os fatores de risco potenciais devem ser documentados: radioterapia prévia, quimioterapia, coagulopatias, distúrbios vasculares, abuso de álcool e tabagismo (MISCH, 2009).

Os primeiros relatos sobre a relação do uso dos medicamentos bifosfonatos na odontologia foram publicados por Marx (2003) e Ruggiero et al. (2004). Desde então, inúmeros trabalhos vêm sendo realizados com o intuito de avaliar esta

relação no que diz respeito à sua incidência, etiopatogenia e às possíveis formas de tratamento.

Marx (2003) relatou um dos primeiros estudos sobre as consequências da utilização dos BF's, no qual 36 casos em que os pacientes estavam em tratamento com bifosfonatos tiveram exposições ósseas dolorosas nos maxilares. Dezoito pacientes recebiam o fármaco para hipercalemia associada à mieloma múltiplo, 17 para hipercalemia relacionada a metástases de câncer da mama e um para osteoporose. Nesse estudo, houve uma maior prevalência de ocorrências na mandíbula (80%) do que na maxila(14%) e, embora menos prevalente, ocorreu também em ambas arcadas (6%). As lesões estavam associadas a extrações dentárias em 78% dos casos e nos outros 22% as lesões desenvolveram-se espontaneamente. Na maioria dos casos, os autores conseguiram controle e limitação da progressão das lesões com antibioticoterapia intermitente, uso de colutórios à base de clorexidina e debridamento periódico do osso sequestrado com irrigação da ferida.

Narai e Nagahata (2003), promoveram um estudo dos efeitos do alendronato no torque de remoção dos implantes em ratos com osteoporose induzida. Nesse estudo, o torque de remoção do implante de titânio foi implantado simultaneamente com início do tratamento para osteoporose e foi comparado ao grupo sem tratamento. Vinte e oito dias após a cirurgia de ovariectomia, o grupo-teste passou a receber doses de alendronato de sódio subcutâneo e simultaneamente o implante de titânio foi colocado no fêmur. Após 30 dias, os resultados analisados demonstraram que o torque de remoção foi significativamente mais alto no grupo tratado com bifosfonatos. Os resultados sugeriram que a colocação do implante junto com o tratamento da osteoporose com BFs é possível em ratos ovariectomizados. Não houve diferença entre o grupo tratado com alendronato de sódio e o grupo-controle saudável sem osteoporose induzida.

Ruggiero et al. (2004) relataram 63 casos de Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos (ONMAB). Na ocasião, 28 pacientes recebiam o fármaco para o tratamento de mieloma múltiplo, seguido de 21 pacientes para câncer da mama, três para câncer de próstata e cinco pacientes o recebiam para outras doenças malignas. Sete pacientes também faziam uso de bifosfonatos orais para tratamento de osteoporose, sem terem tido diagnóstico de doenças malignas ou terem passado por quimioterapia. Novamente a mandíbula (62%) teve maior

incidência do que em relação a maxila(38%) . Um paciente teve todos os quadrantes acometidos por lesões ósseas necróticas. O quadro clínico mais frequente foi de dor e tecido ósseo exposto em local onde houve uma extração dentária prévia. Entretanto, 14% dos pacientes não tinham história de qualquer procedimento dentoalveolar recente.

Marx et al. (2005) avaliaram 119 casos de ONMAB e discutiram sobre diretrizes para determinar os fatores de risco, reconhecimento das lesões, prevenção e tratamento. O objetivo do estudo foi revisar os possíveis mecanismos da ONMAB, delimitar estratégias para preveni-la, rever as opções de tratamento e reportar os resultados obtidos com os tratamentos. Para o estudo, 119 pacientes foram avaliados com o objetivo de conhecer o tipo, a dosagem e a duração do tratamento com bifosfonatos, assim como o porquê da indicação, as comorbidades e outros eventos que incitaram a exposição óssea. Noventa e sete pacientes foram avaliados durante 1 ano ou mais e suas respostas ao tratamento e resultados foram registrados. Quanto ao tipo de bifosfonatos, 40,5% dos pacientes utilizavam zoledronato intravenoso (I.V.), 30,2% inicialmente pamidronato (I.V.) e posteriormente zoledronato (I.V.), 26% pamidronato (I.V.), e 2,5% alendronato por via oral (V.O.). Os pacientes que receberam bifosfonatos por via intravenosa eram portadores de metástases ósseas ou mieloma múltiplo. Os pacientes que receberam por via oral eram portadores de osteoporose. O tempo de indução para a exposição óssea foi de em média 12 meses para os que utilizavam BF por via intravenosa e 3 anos para os que utilizaram por via oral (alendronato). As indicações para o uso de BFs foram: 52,1% mieloma múltiplo, 42% metástase óssea devido ao câncer de mama, 3,4% metástase óssea devido ao câncer de próstata e 2,5% osteoporose. Dentre os pacientes com diagnóstico de ONMAB, 31,1% eram assintomáticos, 68,9% apresentaram lesões de osteonecrose e dor, 23,5% apresentaram mobilidade dentária e 17,6% observaram a presença de fístula em mucosa. Com relação à localização, 68,8% dos casos foram encontrados em mandíbula, 27,7% em maxila e 4,2% apresentaram lesões em mandíbula e maxila. A exposição óssea ocorreu de forma espontânea em 25,2% dos casos e os outros 74,8% foram secundários a procedimentos traumáticos, como exodontias, periodontite prévia e instalação de implantes, como pode-se observar na Figura 2.

Figura 2 - Implantes dentários em maxila de paciente em uso de bifosfonatos intravenosos, evidenciando perda dos implantes e exposição óssea



Fonte: MARX et al., 2005.

Jeffcoat et al. (2006) comparou as taxas de sucesso de implantes dentais em pacientes que receberam bifosfonatos orais (grupo-teste) durante uma média de três anos e os pacientes que não receberam (grupo-controle). Todos os pacientes eram mulheres pós-menopausa com índices de densidade mineral óssea indicativo de osteoporose. Após a cirurgia de colocação dos implantes os pacientes foram examinados durante três anos. Sucesso foi definido como ausência de mobilidade, infecção, dor e osteonecrose e perda óssea menor que 2 mm ao redor do implante. Os resultados revelaram 100% de sucesso nos implantes colocados nos pacientes que usaram bifosfonatos e 99,2% no grupo que não recebeu bifosfonato. Não houve diferença significativa entre os dois grupos. Com isso, o estudo indica que a terapia oral com bifosfonatos não está associada à falha de implantes dentais. No entanto, apesar das evidências, a autora não considera que a terapia oral com baixas doses de bifosfonatos deve ser utilizada como protocolo usual em tratamentos dentários, principalmente devido à longa meia-vida e permanência da droga nos ossos.

Chacon et al. (2006) avaliaram o efeito da terapia sistêmica com alendronato sobre a osteointegração de implantes baseado nos valores de torque de remoção de implantes em coelhos. O propósito desse estudo foi determinar o efeito do alendronato na integração de implantes dentais nos ossos longos de coelhos. A instalação dos implantes em titânio foi realizada em fêmures e tíbias de 20 coelhos brancos, totalizando 79 implantes instalados. Uma semana antes da colocação dos implantes, 10 coelhos eram escolhidos para receber doses semanais de 10 mg de

alendronato durante as seis semanas seguintes à instalação dos implantes. Outros 10 coelhos fizeram parte do grupo-controle que não receberam o medicamento. Torque de remoção de implantes foi utilizado como meio biomecânico para avaliar osteointegração após seis semanas da instalação dos implantes e exames radiográficos também foram realizados. Os dados de torque de remoção não mostraram nenhuma diferença estatística entre o grupo-teste e o grupo-controle em fêmures e tíbias. Porém, uma diferença estatística era notada no torque de remoção dos implantes entre os sítios fêmur e tíbia em ambos os grupos. Como conclusão, os autores observaram que a administração oral de alendronato em coelhos não teve nenhum efeito significativo no torque de remoção de implantes avaliado seis semanas após instalação em fêmures e tíbias.

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo Faciais (AAOMS), a Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos só é diagnosticada quando o paciente estiver em tratamento com bifosfonatos ou já ter feito uso dele, bem como apresentar áreas de exposição óssea necrótica nos maxilares, as quais persistem por mais de oito semanas e que não foram irradiadas.

Em 2006, a American Dental Association (ADA) publicou diretrizes para a realização de tratamentos cirúrgicos em pacientes que fazem uso constante de bifosfonatos orais. De acordo com o documento, planejamentos cirúrgicos que envolvam periósteo ou osso medular em múltiplos sextantes devem ser realizados em etapas, atuando sobre um sextante ou dente por vez, associado ao uso de colutórios e antimicrobianos. Os demais sextantes só devem ser manipulados após um período de dois meses de acompanhamento, sem a incidência de qualquer alteração patológica da área previamente operada. Apesar da controvérsia sobre a suspensão ou manutenção da medicação durante o período pré e pós-operatório, a ADA sugere a descontinuidade do tratamento por um período mínimo de três meses para pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais por mais de três anos, ou que façam uso concomitante de corticosteroides. Em relação o uso de antibioticoterapia prévia para pacientes com risco de alguma complicação, está indicado para pacientes que não são alérgicos a penicilina o uso de amoxicilina 500mg de 8 em 8 horas por 14 dias associado ao metronidazol 250mg de 8 em 8 horas por 14 dias e para pacientes alérgicos à penicilina sendo a clindamicina 300mg de 8 em 8 horas por 14 dias associado a azitromicina 250mg 1 vez ao dia durante 10 dias o mais

indicado. Em ambos os casos a administração antibiótica deverá ser iniciada 2 dias prévio ao procedimento.

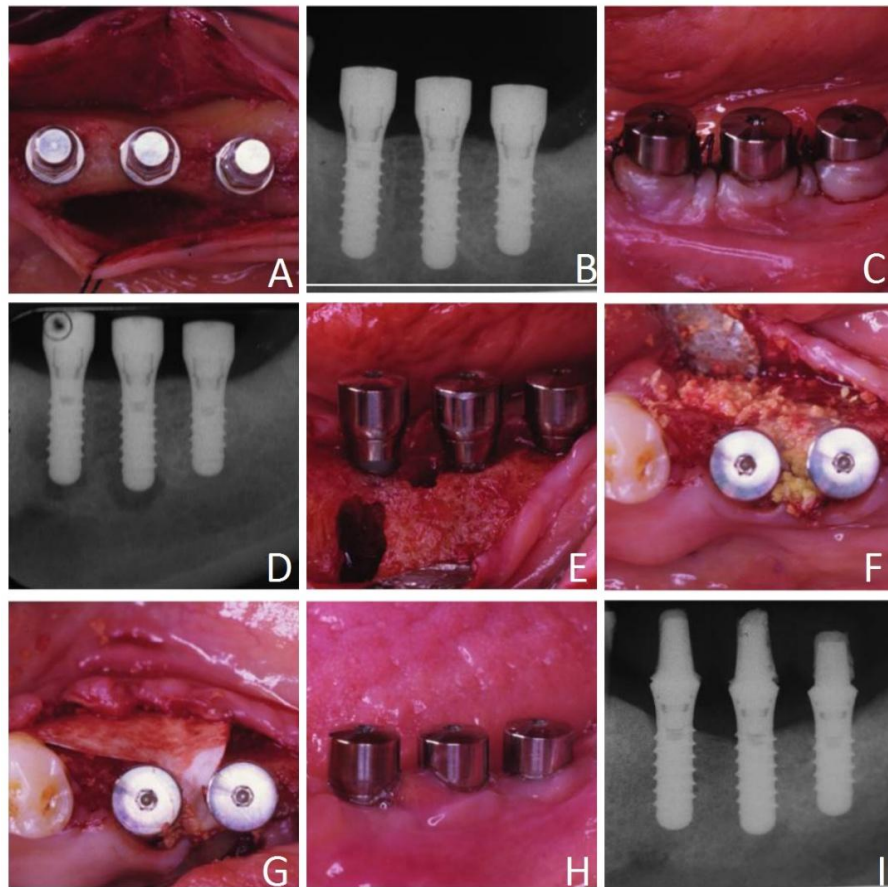
Fugazzoto (2007) avaliou a cicatrização no primeiro e segundo ano após a instalação dos implantes colocados em pacientes fazendo uso de bifosfonatos orais com ou sem extração concomitante. Entre janeiro e dezembro de 2005, 61 mulheres que faziam uso de alendronato ou risedronato (70 mg ou 35 mg/semana) tiveram a instalação de 43 implantes imediatamente após extração ou em áreas edêntulas. Da sexta semana até o sexto mês pós-operatório, radiografias foram feitas e os implantes foram avaliados pela mobilidade e características clínicas de sucesso de osteointegração. Como resultado, observou-se que 54% dos pacientes faziam uso dos bifosfonatos com uma média de tempo de uso de 3,3 anos. Apenas um paciente apresentou exposição óssea seguida da exodontia e instalação do implante com sinais e sintomas já na primeira semana pós-operatório. Todos os outros implantes estavam estáveis. Após o primeiro e o segundo ano todos os implantes estavam com função e próteses estáveis.

Marx, Cillo e Ulloa (2007) determinaram o risco e o tempo de curso da ONMAB de 30 casos consecutivos de pacientes que faziam o uso oral de BFs comparados com os 116 casos de ONMAB ocasionados pelo uso da droga por meio intravenoso. A incidência das exposições ósseas se deu em 94,7% na região posterior de mandíbula, e 50% das lesões ocorreram após procedimentos cirúrgicos. Quanto aos pacientes, 53% deles utilizavam alendronato para o tratamento de osteopenia, 33,3% para o tratamento de osteoporose e 13,4% para osteoporose induzida por esteróides. Os resultados mostraram uma relação direta entre o tempo de exposição e a concentração do uso oral do bifosfonato. Os níveis de telepeptídeo-C terminal (CTX) foram correlacionados com a duração do uso do bifosfonato e seus valores aumentaram com a descontinuidade da droga. Níveis de CTx menores que 100 pg/ml (picograma por mililitro)representaram alto risco para o desenvolvimento de ONMAB, valores entre 100 pg/mL e 150 pg/mL, risco moderado e valores acima de 150pg/ml representaram risco mínimo. Os autores concluíram que a indução de ONMAB pelo uso de BFs por via oral possui menor prevalência, porém medidas de prevenção devem ser tomadas.

Wang, Weber e Mccauley (2007) descreveram um caso clínico de uma mulher de 65 anos que procurou a Faculdade de Michigan de Odontologia para avaliação da instalação de implantes. Na anamnese, a mesma relatou fazer uso de

um “suplemento de cálcio”, o que se tratava do alendronato, via oral, que segundo relato fazia uso a mais de 10 anos. De acordo com os exames e da necessidade protética, foram instalados 3 implantes no lado direito (Figura 3-A) e 2 lado esquerdo. Após 10 dias, a paciente retornou para reavaliação e remoção de pontos e avaliação radiográfica (Figura 3-B). No entanto, a paciente retornou 6 semanas após a instalação dos implantes onde podia-se perceber a presença de pontos flutuantes e mostrando áreas radiolúcidas ao redor do implante, além de áreas com tecido de granulação (Figuras 3-C,D). Neste dia foi realizada uma incisão, drenagem e irrigação com soro fisiológico, além da medicação com azitromicina 500mg/dia por 3 dias. Uma semana após, duas radiografias periapicais foram feitas e observou-se áreas radiolúcidas ao redor do implante. Uma semana após, estes tecidos orais foram removidos. Duas semanas após a cirurgia de remoção, um pequeno pedaço de osso necrótico foi notado entre os implantes, que também foi removido (Figura 3-E). Depois da remoção, foi introduzido na área solução de tetraciclina e osso esponjoso humano mineralizado com mistura 4:1 (Figura 3-F) e então estabilizado com membrana de colágeno (Figura 3-G). Quando a paciente retornou para reavaliação, dois filmes periapicais revelaram um aumento da densidade óssea. Após 1 ano e 3 meses da instalação dos implantes, com a prótese temporária, novas radiografias foram realizadas onde pode-se perceber que a densidade óssea continuou estável e a avaliação clínica não mostrou nenhuma evidência de qualquer alteração demonstrando que os implantes estavam prontos para receber a prótese definitiva – (Figuras 3-H,I).

Figura 3 - Caso Clínico relacionando BF e implantes



Fonte: modificado de Wang, Weber e Mccauley (2007).

Bell e Bell (2008) pesquisaram sobre tratamento com bifosfonatos e o risco de falhas na instalação de implantes e enxertos ósseos. Cento e um implantes foram instalados em 42 pacientes que estavam em tratamento com bifosfonatos antes dos procedimentos cirúrgicos odontológicos. O tempo de tratamento com BFs variou de seis meses de uso a 11 anos, sendo tomados até o momento presente. Desses pacientes, 95% eram do sexo feminino, 30 desses pacientes receberam também enxertos ósseos, 34 pacientes utilizaram alendronato, seis risedronato, dois ibandronato. Os pacientes foram examinados para se determinar a perda de implantes, profundidade de bolsa à sondagem, altura da crista e qualquer evidência de osteonecrose da mandíbula. Como resultados, cinco implantes falharam, dando uma taxa de sucesso de 95%, o que é comparável ao normal taxa de sucesso de 96,5% pelo mesmo operador. Nenhum paciente apresentou sinais de osteonecrose da mandíbula e a conclusão do estudo foi que os pacientes que tomam bifosfonatos

por via oral não apresentaram maior risco de insucesso para implantes e enxertos ósseos do que os outros pacientes.

Grant et al. (2008) avaliaram a perda de implantes dentais em pacientes que tomam BFs orais em uma revisão de 115 casos, o que resultou na instalação de 468 implantes. Não houve evidência de ONMAB em qualquer paciente avaliado. Dos 468 implantes, apenas dois não cumpriram os critérios que definiam o sucesso clínico. Como conclusão, ressalta-se a necessidade de diretrizes de tratamentos diferentes para pacientes que receberam tratamentos com BFs intravenosos dos orais e que, apesar das consequências da instalação de implantes em pacientes que estavam fazendo uso de BFs ter sido baixa, há evidências suficientes para sugerir que todos os pacientes submetidos à colocação de implantes devem ser questionados sobre a terapia utilizada, incluindo a duração e a dosagem prévio a cirurgia.

Koka, Babu e Norell (2010) numa revisão de casos clínicos com 55 pacientes que faziam uso de bifosfonatos com 121 implantes instalados e um grupo de 82 pacientes que não faziam uso de bifosfonatos e tinham 166 implantes instalados, a taxa de sobrevida dos implantes foi considerada excelente em ambos os grupos com 120 dos 121 implantes do grupo BF e 163 de 166 implantes do grupo não bifosfonatos. Isto equivale a 99,17% e 98,19% respectivamente. Nenhum dos usuários passou por um intervalo sem uso da droga. Nenhum caso de osteonecrose foi observado como resultado dos procedimentos cirúrgico necessário para instalação dos implantes. O estudo demonstra que a instalação de implantes dentais em pacientes pós-menopausa com histórico de uso de BFs tem um perfil de sobrevida comparável aos pacientes que não fazem uso de BFs orais.

Martin et al. (2010) avaliaram 8.572 indivíduos que fizeram uso de bifosfonatos orais, em que 589 relataram ter implantes dentários, incluindo 130 que tinham um implante colocado no ano anterior. Falha do implante foi relatada em 16 indivíduos, todas mulheres e a idade média no momento da falha do implante foi de 70,2 anos. Todas receberam tratamento com alendronato, via oral, com indicação terapêutica para controle de osteoporose primária ou secundária ou prevenção de fraturas. Dentro deste subgrupo de 16 pacientes com falha implantes, um total de 44 implantes foram colocados, com um total de 26 falhas, sendo 08 implantes com perda precoce (≤ 01 ano) e 18 implantes com perda tardia (> 01 ano).

Sverzut et al.(2012) relataram um caso clínico referente a uma mulher de 76 anos de idade que em 2008 procurou a universidade de odontologia de Ribeirão

Preto com recorrentes episódios de dor na região esquerda da mandíbula. Na anamnese, a mesma relatou ter feito tratamento em 1994 para câncer de mama no qual teve de removê-lo e fazer quimioterapia e radioterapia. De 2003 a 2009 a paciente administrava 4mg intravenoso de ácido zoledrônico uma vez ao mês para prevenir a ocorrência de metástase. Em 2004, 3 implantes dentais foram instalados na região posterior do lado direito da mandíbula. Entretanto, estes implantes tiveram que ser retirados um ano e meio após a instalação devido a mobilidade. Em 2008, novamente 3 implantes foram instalados na região posterior, porém, do lado esquerdo da mandíbula. No mesmo ano a paciente procurou o serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial e ao exame físico, o lado direito da mandíbula apresentava dor a palpação, presença de pequena fístula na região onde os implantes tinham sido retirados. No lado esquerdo a paciente tinha dor espontânea que aumentava à palpação e áreas de exposição óssea. Apesar disso, a reabilitação com prótese foi realizado e a dor na região dos implantes aumentou e as próteses foram removidas após dois meses. Alguns meses após, a dor aumentou seguido pelo aparecimento de exposição óssea significativa e então os implantes também foram removidos. Quatro meses após a remoção dos implantes, a dor ainda permaneceu com períodos de dor espontânea e clinicamente havia tecido ósseo necrótico, que também foi removido. Após 40 dias da remoção do tecido ósseo, a área exposta foi reduzida. Como discussão, os autores relataram que a incidência de ONMAB parece ser mais elevada após 3 anos de exposição contínua aos BFs e, adicionalmente, há um maior risco aos pacientes que fazem uso de medicação intravenosa. Em relação aos BFs de uso oral, a colocação do implante deve ser evitado por pacientes que tomam este medicamento semanalmente por pelo menos 2 anos e sem interrupção, sendo que, neste caso, a situação deve ser discutida com o paciente e seu médico sobre os riscos da ONMAB e a possibilidade de alterar a classe da droga, com o objetivo de garantir uma condição mais segura para a reabilitação do implante. Independentemente da via de administração, os pacientes devem ser informados sobre os riscos de ONMAB e incentivados a fazer visitas regulares ao dentista, antes e após a colocação do implante para manter uma boa saúde bucal.

Em um estudo similar, Shirota et al. (2009) relataram um caso de ONMAB na maxila envolvendo dois implantes que foram colocados quatro anos antes do início da terapia intravenosa com BFs. O tratamento consistiu na remoção dos implantes

com osso necrótico ao redor. A análise histológica e imunohistoquímica mostrou que a maioria das superfícies dos implantes eram, em contato direto com o osso, e foi mantida a osteointegração. No entanto, a área do trabeculado ósseo exposto exibiu colônias de bactérias, e não foram observadas células ósseas.

Tam et al. (2013), relataram seis casos de ONMAB após fixação de implantes. Todas eram mulheres, acima de 64 anos de idade, sendo 04 (quatro) em tratamento para osteoporose, 01 para Mieloma Múltiplo e 01 para câncer de mama. Três pacientes receberam Bf's orais (Alendronato), dois deles BF's intravenoso (Zoledronato) e um paciente ambos (Alendronato e Zoledronato). Quatro casos se localizavam na mandíbula e dois na maxila. O tempo entre a cirurgia de implantes e a osteonecrose foi de 4 a 17 meses, sendo que 5 casos surgiram de 1 a 4 meses após.

Lee et al. (2013) fez um relato de caso de duas mulheres com osteopenia/osteoporose no qual foi realizado a perfusão de ácido zoledrônico anualmente e, cerca de 2 meses após a administração da droga ocorreu o desenvolvimento da ONMAB. Como conclusão, o autor adverte que esta complicação é muito grave e que não devem ser ignoradas. Para minimizar o risco, devemos remover focos de infecção e evitar procedimentos invasivos dentro de 3 meses após a administração da droga.

Abtahi et al. (2013) realizou um estudo em ratos no qual foi extraído os primeiros molares esquerdo de maxila e instalados implantes. Estes então era divididos em 4 grupos de 10: Grupo I (Controle) sem receber droga. Grupo II recebendo dexametasona (0,5mg/kg por 4 dias após a cirurgia) Grupo III recebendo dexametasona e após alendronato (200ug/kg um vez por dia durante 14 dias), Grupo IV recebendo ácido zoledrônico e dexametasona. Todos os ratos foram sacrificados e na análise todos os 10 animais com administração sistêmica com alendronato desenvolveram ONMAB, enquanto todos que tiveram apenas tratamento local não desenvolveram. Além disso, na Tomografia Computadorizada a maxila mostrou maior perda óssea no grupo que fez administração sistêmica com alendronato do que os grupos que receberam tratamento local.

Em um estudo no qual se utilizou 36 ratos Wistar objetivou-se avaliar o efeito do ácido zoledrônico na osteointegração de implantes. Para isso, os ratos foram subdivididos em três grupos: controle(CTRL), o ovariectomizadas(OVX) e ovariectomizadas + ácido zoledrônico (OVX/ZOL). Ambos os grupos OVX E

OVX/ZOL foram submetidos a procedimentos de ovariectomia, enquanto o grupo CTRL recebeu uma operação simulada. Depois de 90 dias da cirurgia, o grupo OVX/ZOL recebeu uma injeção intravenosa semanal de 0,04mg/kg de ácido zoledrônico durante 6 semanas. Os grupos CTRL e OVX receberam injeções de NaCl a 0,9%. Depois de 6 semanas, cada grupo recebeu um implante de 1,6mm de diâmetro por 4mm de comprimento que foi colocado na tíbia esquerda. Todos os ratos foram sacrificados após 60 dias e os ossos da tíbia foram preparados para avaliação histológica. Como resultados, o percentual de contato entre osso e implantes variou significativamente entre os grupos, sendo mais OVX; ZOL do que no grupo OVX. Assim, o estudo concluiu que o BF melhorou a osteointegração de implantes de titânio (DIKICIER et al., 2014).

3.4 CONDUTAS TERAPÊUTICAS NAS COMPLICAÇÕES DECORRENTES DO USO DE BIFOSFONATOS

O tratamento da ONMAB é bastante variado, controverso e desafiador, visto que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento. O protocolo é direcionado para cada caso, dependendo do grau clínico da doença e exames básicos, como hemograma, coagulograma e glicemia (MIGLIORATI et al., 2006).

Segundo BAGAN et al. (2007) a ONMAB é produzida espontaneamente ou, na maior parte das vezes, depois de uma cirurgia ou procedimento dentário, como já referido. A história clínica mais frequentemente associada a esta situação clínica é a ausência ou o atraso na cicatrização dos tecidos duros e moles, após uma intervenção como uma extração ou implante dentário. O trauma provocado por dispositivos protéticos é igualmente implicado como iniciador deste processo patológico. Os sinais clínicos da doença na cavidade oral são inúmeros. Geralmente apresenta osso necrótico exposto na maxila e/ou mandíbula, rodeado por mucosa inflamada, podendo existir infecção secundária. Outro achado frequente é o odor fétido, característico de necrose, principalmente em doentes com grandes áreas de exposição óssea, o que pode até dificultar a vida destes pacientes em sociedade.

Como prevenção, os pacientes que serão submetidos ao tratamento com BFs endovenosos ou orais devem ser previamente avaliados por um cirurgião-dentista com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. Os exames extra

bucal e intra bucal devem ser realizado acompanhado do exame radiográfico. O paciente deverá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios, extrações dentárias estratégicas, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória das próteses dentárias são necessárias para evitar possíveis complicações sendo que qualquer tratamento invasivo deve ser realizado pelo menos com 1 mês antes do início da terapia com bifosfonatos permitindo tempo suficiente para o reparo e cobertura da lesão. Os pacientes que por ventura estiverem fazendo uso destas drogas deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes (MIGLIORATI et al., 2006).

Durante a reabsorção óssea, o colágeno dominante tipo I é degradado, liberando o telopeptídeo C-terminal conhecido como CTX ou CrossLaps. Em pacientes com turnover ósseo aumentado, os níveis de CTX são altos. Já quando o turnover ósseo é diminuído por um bifosfonato, o CTX é baixo; estes efeitos são observados durante as primeiras semanas da terapia com este medicamento. É recomendado que os níveis de CTX seja determinado como linha base antes do início do tratamento com bifosfonato para osteoporose. O nível decrescerá aproximadamente 60% no intervalo de seis semanas, tratando-se de dosagens convencionais do medicamento. Isso pode ser utilizado como monitoramento durante o tratamento. Os níveis séricos de CTx devem ser maiores que 150 pg/ml para iniciar qualquer procedimento cirúrgico. Se os níveis de CTx estiverem menores que 150 pg/ml, há a necessidade de descontinuar a terapia com bifosfonato autorizado pelo médico pelo menos três meses antes do procedimento cirúrgico até que se estabeleçam os níveis séricos maiores que 150 pg/ml visto que valores menores que 150 pg/ml conferem um alto risco para o desenvolvimento de ONMAB. (BORTONLINI, 2009; VALERO et al., 2010).

Martins et al. (2009) sugeriram um protocolo de tratamento para os pacientes que necessitam realizar procedimentos cirúrgicos bucais e fazem uso de BF. Neste protocolo leva-se em consideração o tipo e duração da terapia com BF, a descontinuidade com BF e o monitoramento do CTx no soro ou na urina no momento da consulta e após a cirurgia e deve incluir previamente:

- Avaliação odontológica (exame clínico e radiográfico) antes ou logo após iniciar o tratamento com os BF;

- Remoção de focos de infecção e fatores traumáticos para a mucosa oral antes de iniciar o tratamento com BF;
- Rígido controle de higiene oral para evitar infecções e complicações dentárias que possam ocasionar a osteonecrose;
- Esclarecimento do paciente quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose;
- Consultas frequentes ao cirurgião-dentista para avaliação das condições orais, controle de higiene, aplicação de flúor, monitoramento radiográfico, adaptação de próteses (a cada seis meses);
- Quando for necessário procedimento invasivo na boca, o caso deve ser discutido entre o oncologista e o cirurgião-dentista;
- Monitoramento do tecido ósseo através do nível de CTx.

Procedimentos cirúrgicos orais, incluindo instalação de implantes dentais, são conhecidos por serem fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose em paciente com câncer em tratamento com bifosfonatos nitrogenados em doses intravenosas. De fato, a maioria dos casos de osteonecrose relatados na literatura após instalação de implantes dentais envolve pacientes que recebem altas doses intravenosas de bifosfonatos para o tratamento de metástases ósseas e mieloma múltiplo (ASSEL, 2009). De fato, o tratamento da ONMAB é bastante variado, controverso e desafiador, visto que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento. O uso de antissépticos bucais, como a clorexidina a 0,12%, antibioticoterapia sistêmica, além de procedimentos cirúrgicos, como curetagem e ressecção ósseas, tem sido realizado como estratégias de tratamento da ONMAB. Estes pacientes muitas vezes se queixam de dor e, portanto, é importante controlar os sintomas, controlar infecções secundárias, limitando a extensão das lesões, e impedindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose. Na ausência de um protocolo terapêutico eficaz, a laserterapia de baixa potência pode ser útil no tratamento desses pacientes (RUGGIERO et al., 2009).

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, podemos dividir os pacientes sujeitos a tratamento com bifosfonatos em quatro grupos, com relação à ocorrência de osteonecrose associada com bisfosfonatos: pacientes em risco (0), pacientes baixo risco(I), médio risco (II) e alto risco (III):

- **Pacientes em risco ou grau 0:** Pacientes que irão iniciar terapia com BF's, seja intravenosa ou oral, deverão submeter-se a uma avaliação odontológica. Não requer tratamento, devem apenas ser informados dos riscos de desenvolver ONMAB, assim como dos sinais e sintomas da doença;
- **Primeiro estágio ou baixo risco:** osteonecrose com exposição óssea, assintomático, sem sinais de infecção persistindo por semanas e possivelmente meses. As lesões desenvolvem-se em torno de áreas ósseas afiladas e sítios cirúrgicos prévios. Pode-se prescrever colutório microbiano, como a clorexidina 0,12%. Não é indicado o tratamento cirúrgico;
- **Segundo estágio ou médio risco:** osteonecrose com exposição óssea com sinais clínicos de infecção com dor, edema de tecidos moles, perda dentária e drenagem. Já existem alterações osteolíticas radiograficamente e a biópsia tecidual mostra presença de actinomicetes, o que é possivelmente causado pela infecção secundária. Prescrever enxaguatório microbiano e antibioticoterapia. Em casos refratários pode-se utilizar antibióticos em longo prazo ou antibiótico por via intravenosa.
- **Terceiro estágio ou alto risco:** presença de osteonecrose, parestesias, fratura patológica, fistula extraoral ou sequestros ósseos/osteólise. Os fatores de risco para ONMAB podem ser modulados pela natureza da droga, fatores locais e sistêmicos. O tratamento se dá por via cirúrgica com o debridamento com ressecção podendo ser combinado com antibioticoterapia

Pacientes com exposições ósseas assintomáticas podem ser tratados com irrigação mediante soluções antimicrobianas, como a clorexidina, rigoroso controle clínico e radiográfico. Em alguns casos tem sido utilizado antibiótico sistêmico para prevenir infecção secundária. Nos casos em que há sequestro ósseo sintomático indica-se a remoção do osso necrótico, com menor agressão tecidual possível tanto ao osso como para o tecido mole adjacente. Tratamento cirúrgico agressivo foi, na maior parte dos casos, ineficiente e frequentemente exacerbou os quadros de exposição óssea. (MIGLIORATI et al., 2006.)

Em 2009, Ruggiero et al. publicaram uma atualização da posição da AAOMS frente ao tratamento da ONMAB. A posição da AAOMS foi publicada previamente em 2006 e atualizada pelo autor que contém revisões para o diagnóstico e estratégias de tratamento. O objetivo dessa atualização foi de fornecer perspectivas sobre o risco de desenvolver da ONMAB, orientação para os clínicos no diagnóstico

diferencial da ONMAB em pacientes com história de tratamento por via intravenosa ou por via oral e orientação para os clínicos em possíveis medidas preventivas e tratamento dos pacientes que utilizam ou vão utilizar os BFs. Como diagnóstico diferencial, 3 características devem estar presentes para que um paciente seja diagnosticado com ONMAB: 1) tratamento atual ou passado com bifosfonatos 2) persistência de osso exposto na região maxilofacial por mais de 8 semanas, 3) ausência de história de radioterapia nos maxilares. Em relação às estratégias de tratamento, os autores dividiram pelos estágios da doença:

- a) *para pacientes que irão iniciar o tratamento com bifosfonatos: o objetivo é minimizar o risco de desenvolver ONMAB, se as condições sistêmicas permitirem, iniciar o tratamento com bifosfonatos somente após atingir um estágio de saúde dentária (exodontia de dentes com prognóstico ruim, profilaxia, controle das cáries, restaurações, substituição de próteses insatisfatórias, reembasamento de próteses; aguardar 14 a 21 dias para reparo dos tecidos após o tratamento);*
- b) *para pacientes assintomáticos que fazem uso de bifosfonatos intravenoso: manutenção de boa higiene bucal e cuidados com os dentes. Evitar procedimentos invasivos. Sepultar ou tratar endodonticamente as raízes de dentes cuja coroa não seja restaurável e evitar a instalação de implantes;*
- c) *para pacientes assintomáticos que fazem uso de bifosfonatos por via oral: esses pacientes geralmente apresentam manifestações de necrose menos severas e respondem mais prontamente ao tratamento. As cirurgias dentoalveolares eletivas não parecem ser contraindicadas para esse grupo. É recomendado que os pacientes sejam adequadamente informados de um pequeno risco de comprometimento no reparo ósseo. O risco de ONMAB poderia estar associado ao tempo de tratamento superior a 3(três) anos;*
- d) *para pacientes que utilizam bifosfonatos por via oral por menos de 3 anos e não apresentam fatores de risco clínicos: não são necessárias alterações ou atraso na cirurgia, ou outros procedimentos odontológicos planejados. Se implantes foram planejados, um termo de consentimento deverá ser fornecido, relatando a possibilidade de*

osteonecrose dos maxilares ou perda dos implantes, caso o paciente continue a tomar bifosfonatos. Agendar retornos regulares, contatar o médico que prescreveu os BFs orais e sugerir o monitoramento desses pacientes ou doses alternadas do medicamento, intervalos do tratamento ou uma alternativa ao tratamento;

- e) *para pacientes que utilizam bifosfonatos por via oral por mais de 3 anos com ou sem uso concomitante de outra medicação esteroideal:* contatar o médico para considerar a descontinuação dos BFs por 3 meses antes da cirurgia oral, caso as condições sistêmicas permitam. O BF deve ser interrompido até que o reparo ósseo tenha ocorrido;
- f) *para pacientes com ONMAB:* os objetivos do tratamento tornam-se eliminar a dor, controlar a infecção e minimizar a progressão ou ocorrência de necrose óssea. Esses pacientes respondem com menor previsibilidade ao tratamento cirúrgico. É difícil se estabelecer uma margem da lesão até osso sadio, pois todo o osso foi exposto à medicação. Desta forma o tratamento cirúrgico deve ser atrasado quando possível e reservado ao estágio III da doença. O potencial para o fracasso das reconstruções devido à exposição aos BFs deve ser reconhecido pelo clínico e pelo paciente.

Alguns artigos evidenciaram os efeitos da bioestimulação a laser nos tecidos orais. Vescovi et al. (2008) num breve relato de 72 pacientes tratados compararam os resultados alcançados em lesões de ONMAB tratadas por meio de farmacoterapia, laser ou cirurgia (com ou sem laser). Dos casos estudados, verificaram 70-82% de melhora nos casos abordados com tratamento cirúrgico (com ou sem a associação por laser), 35% de melhora nos casos tratados somente com laser e 0% de melhora nos casos abordados somente com farmacoterapia. Concluíram, assim, que uma abordagem inicial cirúrgica (possivelmente associada ao tratamento com laser) pode ser considerada mais eficaz do que a farmacoterapia no manejo dos pacientes com ONMAB. Em um estudo similar, os mesmos autores avaliaram clinicamente o efeito da bioestimulação com o laser Nd:YAG em 28 pacientes portadores de ONMAB e explanaram que as características variam de uma simples fístula a áreas extensas de osso necrótico descoberto e que os sintomas mais comuns são dor, mal cheiro, presença de pus, perda de dentes, próteses mal-adaptadas, parestesias e fraturas. Para o estudo, 28 pacientes foram

distribuídos em 4 grupos de tratamento: G1 (n=8): farmacoterapia, G2 (n=6): farmacoterapia + cirurgia convencional, G3 (n=6): farmacoterapia + laser com bioestimulação, G4 (n=8): farmacoterapia + cirurgia + laser com bioestimulação. Os critérios avaliados na interpretação dos resultados foram a severidade dos sintomas, presença de pus, cobertura do osso por tecido mole. Os grupos G3 e G4 somados apresentaram 9 pacientes que relataram cobertura completa da lesão (com ausência de sintomas) e 3 relataram melhora na sintomatologia, com controle de 4 a 7 meses pós-operatório. Concluíram que a terapia a laser tem potencial para melhorar o tratamento da ONMAB.

Angiero et al. (2009) avaliaram uma nova técnica de tratamento para a ONMAB utilizando também o laser Er:YAG. Os pesquisadores revisaram os prontuários de 49 pacientes tratados entre 2001 - 2008, classificados nos estágios 2 e 3. Dentre os pacientes, 19 foram tratados com farmacoterapia (amoxicilina 2g/dia + metronidazol 1g/dia + enxaguatório com clorexidina 0,2%, durante 2 semanas), 20 foram tratados com cirurgia radical e 10 pacientes foram tratados com ablação a laser Er:YAG + farmacoterapia. Os critérios para avaliação dos resultados foram cobertura total do osso por tecido mole, reparo ósseo avaliado radiologicamente e melhora clínica. Dos 19 pacientes tratados farmacologicamente nenhum apresentou cobertura total da área necrótica, porém em 15 casos houve melhora nos sintomas. Dos 20 pacientes tratados cirurgicamente, nenhum foi bem sucedido; em todos os casos houve aumento da exposição óssea após a cirurgia e um caso evoluiu para fratura óssea. Dos 10 pacientes tratados com laser Er:YAG, 6 apresentaram remissão total de sinais e sintomas (60%) e 4 pacientes apresentaram melhora. Discutiram que, devido à ausência de tratamentos eficazes, deve-se focar na prevenção, assim como na eliminação de todos os focos de infecção na cavidade oral antes de se iniciar o tratamento com bifosfonatos.

Os pacientes que fazem terapia com bifosfonatos de uso oral e realizam cirurgia para instalação de implantes, geralmente apresentam boa taxa de sucesso. O paciente candidato a receber implantes deve ser orientado quanto aos riscos do desenvolvimento da ONMAB e orientado quanto ao rígido controle de higiene dental e visitas regulares ao dentista.

O maior risco do desenvolvimento da ONMAB está em pacientes que fazem uso dos BFs por via intravenosa. Deve haver por parte do cirurgião-dentista uma abordagem conservadora efetuando os tratamentos invasivos, quando necessário,

antes do início da terapêutica. Instalação de implantes em paciente sob esta terapêutica é contra-indicada, devido ao maior risco de ONM.

4 DISCUSSÃO

De acordo com os artigos encontrados na literatura pode-se perceber que ainda não existe um consenso referente a procedimentos odontológicos em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, principalmente os que utilizam por via oral. Diante disso, faz-se necessário para que possamos entender a suas complicações, sabermos como se dá o mecanismo de ação destes fármacos e como eles podem se manifestar clinicamente.

A fisiologia óssea se dá basicamente pelo remodelamento ósseo, este que depende de células tais como os osteoblastos – responsáveis pela deposição de minerais que levam a formação de um novo tecido e pelos osteoclastos – células que possuem responsabilidade antagônica aos osteoblastos, isto é, liberam ácidos e enzimas que dissolvem a matriz proteica e os cristais de minerais (JOHNSON, 2000). Em relação à implantodontia, muitos fatores podem influenciar o resultado de implantes dentários, dentre eles a qualidade e a quantidade de osso disponível na região a ser implantada são fatores essenciais que desempenham papéis vitais no sucesso da cirurgia do implante dental (MISCH, 2009).

Em relação aos mecanismos de ação, deve-se conhecer as classificações destes fármacos, uma vez que existem diferenças na estrutura molecular que levam a diferentes potenciais de ação e com isso diferentes indicações. Nesse sentido, os BFs possuem duas vias de administração: por via oral – no qual geralmente é utilizado para doenças em que exista lise óssea, como a osteoporose, ou por via intravenosa – normalmente para estabilizar câncer metastático, defeitos de reabsorção óssea de mieloma múltiplo e hipercalemia. Além disso, o que define os fármacos mais potentes são as estruturas químicas presentes na cadeia lateral R2 que contém nitrogênio, os também chamados de bifosfonatos nitrogenados ou de segunda geração (LICATTA, 2005; MANFREDI et al., 2011). A literatura demonstra que o tipo de bifosfonatos intravenosos mais potentes e utilizados são o Zoledronato e Pamidronato e o Alendronato como o BF oral (RUGGIERO et al., 2004; MARX et al. 2005). No entanto, a supressão da ação osteoclástica leva ao não remodelamento ósseo visto que não há degradação de tecido e a formação de um tecido avascular, levando assim ao que se denomina osteonecrose. A ONMAB é caracterizada como uma lesão de exposição óssea em região maxilo-facial, persistente por mais de oito semanas, sem tratamento radioterápico em região de

cabeça e pescoço. Essa lesão pode ser sintomática, com relato de dor na área acometida ou assintomática. Evidências de infecção podem estar presentes como, eritema, edema e ulceração de mucosa, além de mobilidade dentária e odor fétido (AAOMS,2007).

Existe um consenso geral de que os implantes em pacientes desdentados parece ser uma opção recomendável, especialmente para os pacientes que apresentam desfavorável condição anatômica ou não se adaptam ao tratamento com próteses convencionais. Do mesmo modo, a faixa etária mais acometida pela ONMAB é a sexta década de vida, além de estudos mostrarem que acomete cerca de duas vezes mais o sexo feminino e a mandíbula (RUGGIERO et al. 2004; MARX et al., 2005; SERRA; LLORCA; DONAT, 2008; VESCOVI et al., 2011).

Diante destes problemas, esta revisão teve como objetivo buscar qual a relação entre a instalação de implantes em paciente que fazem uso de BFs pelo motivo que, atualmente, ambos estão aumentando consideravelmente e há a necessidade de ficarmos atentos para as possíveis complicações desta associação.

Inicialmente, estudos em animais demonstraram que não existe problema na associação de BF e implantes, sendo que alguns artigos relatam que a associação destes até pode melhorar a osteointegração do implante ao tecido ósseo (NARAI; NAGAHATA, 2003; CHACON et al., 2006; GIRO et al.,2008). No entanto, Langhoff et al. (2008) avaliaram diferentes modificações na superfície de implantes tratados tanto química como farmacologicamente e não encontraram diferenças entre contato osso-implante de implantes tratados com BFs em comparação ao controle. Além disso, estudos em animais possuem o viés de que são relativamente curtos, o que dificulta uma vez que estes fármacos podem se manifestar após anos de uso em humanos.

A literatura demonstra que a instalação de implantes em paciente que fazem ou já fizeram uso de BF intravenoso é uma contra indicação absoluta. Isso porque a potência relativa do bifosfonato usado é maior e a capacidade de resposta frente a algum dano torna-se difícil uma vez que o paciente em si já está com sua defesa diminuída (SHIROTA et al., 2009; MARX; CILLO; ULLOA, 2007; SVERZUT et al., 2012).

Quanto à instalação de implantes em pacientes que fazem uso de BFs orais existem diversos estudos que possuem resultados variados. Jeffcoat et al. (2006) ao comparar o sucesso de implantes em pacientes que receberam bifosfonatos

orais em uma média de três anos com pacientes que não utilizavam concluiu que não houve diferença significativa entre os dois grupos. Com isso, o estudo indica que a terapia oral com bifosfonatos não está associada à falha de implantes dentais, apesar de considerar em seu estudo a longa meia-vida e permanência da droga nos ossos. Outros estudos similares que compararam os mesmos grupos com a mesma faixa de tempo também obtiveram os mesmo resultados, mostrando que a instalação de implantes em pacientes usando bifosfonatos orais não é uma contra indicação absoluta e que a perda de implantes está associada também a outros fatores locais e sistêmicos. No entanto, os pacientes devem ser alertados quanto aos riscos da osteonecrose, já que é um quadro debilitante que pode trazer grande prejuízos (RUGGIERO et al., 2009; JEFFCOAT et al., 2006; GRANT et al., 2009). Marx, Cillo e Ulloa (2007) determinaram o risco e o tempo de curso da ONMAB em pacientes que faziam o uso oral de BFs e os resultados mostraram uma relação direta entre o tempo de exposição e a concentração do uso oral do bifosfonato uma vez que 30 pacientes desenvolveram ONMAB. Deve-se considerar, entretanto, que o tempo de uso deste fármaco pelos pacientes era alto em todos os pacientes, variando de 3,3 anos a 10,2 anos.

Segundo a ADA, tratamentos cirúrgicos em pacientes que fazem uso constante de bifosfonatos orais devem ser realizados em etapas, atuando sobre um sextante ou dente por vez, associado ao uso de colutórios e antimicrobianos. A mesma sugere a descontinuidade do tratamento por um período mínimo de três meses para pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais por mais de três anos, ou que façam uso concomitante de corticosteroides.

O uso de antibióticos como forma de prevenção não está estabelecido devido à divergência de opiniões, uma vez que há a dificuldade em associar bactérias orais com a etiopatogenia da ONMAB. Alguns autores sugerem o uso de antibióticos sistêmicos, antissépticos bucais e cuidados específicos com a ferida operatória, como o fechamento em primeira intenção, que visa evitar a exposição do osso alveolar à microbiota bucal ou preenchimento dos alvéolos com plasma rico em fatores de crescimento (NUNES, 2013). Aos que defendem o uso de antibióticos, apesar de os esquemas de administração serem distintos, a proposição de sua adesão ser baseada na eliminação dos componentes microbiológicos, o grupo das penicilinas são os mais citados, pois protegem contra uma largo espectro de agentes microbianos, incluindo o *Actinomyces* (SAIA et al., 2010). De qualquer modo, deve

prevalecer o bom senso profissional, visto que se o paciente possuir uma condição que possa dar origem a alguma complicação de ordem infecciosa, a utilização de profilaxia antibiótica pré cirurgia como coadjuvante para o sucesso do tratamento pode ser levado em conta, sendo neste caso a amoxicilina, cefalosporina e clindamicina boas alternativas de administração (ESPOSITO et al., 2008)

Uma alternativa para mensurar o risco de realizar cirurgias em pacientes que fazem uso de BFs orais é pelo exame CTX, onde níveis de CTx menores que 100 pg/ml representaram alto risco para o desenvolvimento de ONMAB, valores entre 100 pg/mL e 150 pg/mL, risco moderado e valores acima de 150pg/ml representaram risco mínimo (BORTONLINI, 2009; VALERO et al., 2010). No entanto, deve-se ressaltar que trata-se de um exame auxiliar, não sendo este um fator determinante (RUSSEL,2007).

Após o desenvolvimento da osteonecrose, tratamento para a regressão da lesão são citadas de acordo com o estágio da extensão da mesma, podendo variar desde apenas a prevenção até ao debridamento da lesão e, mais radicalmente, ressecção cirúrgica (AAOMS). Alguns trabalhos com bioestimulação a laser sobre estes tecidos têm demonstrado bons resultados nos tratamento dessas lesões (VESCOVI et al., 2008; ANGIERO et al., 2009).

Portanto, ONMAB é uma importante complicação oral que, apesar de ter sido descrita recentemente, já mostra vários casos relatados na literatura. Esta necrose óssea tem mostrado um comportamento de difícil controle, podendo levar à exposição óssea crônica e a quadros infecciosos persistentes. Para que possamos minimizar estas complicações, deve-se realizar uma anamnese qualificada nos pacientes para que seja identificado este tipo de medicamento, uma vez que muitos pacientes relatam ingerirem apenas “vitamina para os ossos”. Apesar de vários trabalhos mostrarem uma baixa incidência da ONMAB, acredita-se que estes números poderão aumentar, tendo em vista que cada vez mais pessoas fazem uso destes medicamentos e que o efeito dos bifosfonatos é cumulativo e persistente no tecido ósseo. Como forma de prevenção, uma avaliação clínica e acompanhamento radiográfico antes ou logo após iniciar o tratamento com BF, remoção de focos de infecção seguido de consultas odontológicas periódicas para eliminar possíveis fatores traumáticos, monitoramento do nível do metabolismo ósseo pelo CTx e orientação dos pacientes quanto aos riscos de desenvolverem a ONMAB se faz necessário para que estas complicações diminuam.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a revisão de literatura realizada, pode-se concluir que:

- A ONMAB é uma das consequências mais encontradas pelo uso de BFs, tendo maior incidência em pacientes na sexta década de vida, mulheres e em região posterior de mandíbula.
- O tipo de bifosfonatos, sua via de administração e tempo de uso influenciam no desenvolvimento da ONMAB. Os BFs mais envolvidos com a ONMAB são Zoledronato e Pamidronato por via intravenosa e o Alendronato por via oral;
- BF's intravenosos são mais potentes e estão mais associados ao desenvolvimento da osteonecrose.
- Instalação de implantes em pacientes usando BFs orais não é uma contra indicação absoluta, mas deve-se ter cuidado, principalmente aos que fazem uso por mais de três anos.
- O tratamento da ONMAB é bastante variado e controverso, incluindo desde tratamento preventivo com antibioticoterapia à tratamentos cirúrgicos, laserterapia e oxigênio terapia, sendo que o protocolo é direcionado para cada caso, dependendo do grau clínico da doença.
- A prevenção é fundamental para evitar a ONMAB e o paciente candidato a receber implantes deve ser orientado quanto aos riscos, ao rígido controle de higiene bucal e necessidade de visitas regulares ao dentista.

REFERÊNCIAS

- ABTAHI, J. et al. Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. **J. Dent. Res.** Washington, v. 92, no. 3, p. 279-283, 2013.
- ALDUNTAL, H. et al. Inhibitory effect of alendronate on bone resorption of autogenous free bone grafts. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, no. 3, p. 508-516, 2007.
- ALLEN, P.; MCMILLAN, A.; LOCKER, D. An assessment of sensitivity to change of the oral health impact profile in a clinical trial. **Community Dent. Oral Epidemiol.**, Copenhagen, v. 29, no. 3, p. 175-18, 2001.
- ALTUNTAL, H.; GÜVENER, O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 33, no. 3, p. 286-293, 2004.
- AMADEI S. U. et al. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **J. Bras. Patol. Med.**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, p. 59-65, 2006.
- AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. **J. Am. Dent. Assoc.**, Rome, v. 137, no. 8, p. 1144-50, 2006.
- ANGIERO, F. et al. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. **Lasers Med. Sci.**, London, v. 24, no. 14, p. 849-856, 2009.
- ASSEL, L. A. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, no. 5, p. 35-43, 2009.
- BAGAN, J. et al. Recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Valencia, v. 12, no. 5, p.336-340, 2007.
- BELL, B. M.; BELL, R. E. Oral Bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 13, no. 12, p.1022-1024, 2008.
- BERENSON, J. R. et al. American society of clinical oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **Int. j. clin. oncol.** New York, v. 20, no. 17, p. 3719-3736, 2002.
- BORELLI, A.; LEITE, M.; CORRÊA P. H. S. Paratiróides e doenças ósseas metabólicas. In: WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo: Roca, 1992. p. 845-907.
- BORTOLINI, M. P. **Bisfosfonatos na odontologia**. 2009. Tese (Doutorado) - Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2009.

- BRÅNEMARK, P. I. et al. Intra osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. **Scand. J. P. Reconst. Surg.**, Stockholm, v. 3, no. 2, p. 81-100, 1969.
- BRAUN, E; LACONO, V.J. Bisphosphonates: a review of pharmacology and implications for patient management. **Perio. Clin. Investig**, Boston, v.10, no. 12, p.1-20, 2005.
- CHACON, G. E et al. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.18, no. 2, p.1005-1009, 2006.
- COLELLA, G.; CAMPISI, G.; FUSCO V. Surgeons position paper on bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, no. 12, p. 2698-9, 2009.
- DAVIES, J. E. In vitro modeling of the bone/implant interface. **Anat. Rec. Suppl.**, New York, v. 245, no. 2, p. 426–445, 1996.
- DIKICIER, E. et al. Effect of systemic administered zoledronic acid on osseointegration of a titanium implant in ovariectomized rats. **J. Cran. MaxilloFac. Surg.**, v. 42, no. 6, p. 1106-1111, 2014.
- DRAKE, M.; CLARKE, B.; KHOSLA, S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. **Mayo Clin. Proc. Rochester**. New York, v. 83, no. 9, p.1032-1045, 2008.
- ESPOSITO, M. et al. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. **Coch. Datab. Syst Rev**. Boston, v.16,no3,p.90-96, 2008.
- EMAMI, E. et al. Impact of implant support for mandibular dentures on satisfaction, oral and general health-related quality of life: a meta analysis of randomized-controlled trials. **Clin. Oral Implants Res**. Copenhagen, v. 20, no .6, p. 533–544, 2009.
- FIELD, R. A. Ash and calcium as measures of bone in meat and bone mixtures. **Meat Sci**. New York, v. 55, no. 3, p. 255-264, 2000.
- FLEISH, H. Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Res.**, London, v. 4, no. 1, p. 30-34, 2002.
- FUGAZZOTO, P. A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: Posoperative healing, early follow-up and the incidence of complications in two private practices. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v. 78, no 5, p. 1664-69, 2007.
- GRANT, B. M. et al. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 66, no. 7, p. 223-230, 2008.

HILLNER, B. E. et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. **J. Clin. Oncology**, New York, v. 18, no. 6, p. 1378–1391, 2000.

JEFFCOAT, M. K. et al. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. **Int. J. Oral Maxillofac. Impl.** Lombard, v. 21, no. 3, p. 349-353, 2006.

JOHNSON, L. R. **Fundamentos de fisiologia médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 502-511.

KOKA, S.; BABU, N. M. S.; NORELL, A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v. 54, no. 3, p. 108-111, 2010.

LEE, J. J. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of yearly zoledronic acid: report of 2 cases. **Head & Neck**, New York, v. 35, no. 1, p. 06-10, 2013.

LICATA, A. A. et al. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. **Ann Pharmacother**, Cincinnati, v. 39, no. 4, p. 668-77, 2005.

LINDSAY, R.; COSMAN, F. Tratamento da osteoporose pós menopausa. **Med. Int. Seção Endocrinol.**, Philadelphia, v. 43, n. 6, p. 226-237, 2002.

MADRID, C.; SANZ, M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. **Clin. Oral Implants Res.** Copenhagen, v. 20, no. 4, p. 87–95, 2009.

MAJOR, P. et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. **J. Clin. Oncology**, New York, v. 19, no. 2, p. 558–567, 2001.

MANFREDI M. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** Copenhagen, v. 40, no. 3, p. 277–284, 2011.

MARTIN, D. C.; O'RYAN, F. S.; INDRESANO. Characteristics of Implant Failures in Patients With a History of Oral Bisphosphonate Therapy. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 68, no. 9, p. 508-514, 2010.

MARTINS, M. A. T. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 41-46, 2009.

MARTINS, M. A. et al. Osseointegração: análise de fatores clínicos de sucesso e insucesso. **Rev. Odont. Araçatuba**, Araçatuba, v. 32, n. 1, p. 26-31, 2011.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 61, no. 9, p. 1115-7, 2003.

MARX, R. E.; CILLO, J. C.; ULLOA, J. J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **J. Oral. Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, no. 12, p. 2397-2410, 2007

MARX, RE. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 63, no.15, p.1567-1575, 2005.

MASHIBA, T. et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. **J Bone Miner Res**, New York, v. 15, no. 4, p.613-20, 2000.

MIGLIORATI, C.A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P. L.; SIEGEL, M.; WOO, S. B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J. Am. Dent. Assoc**, Chicago, v. 136, no. 12, p. 1658-1668, 2006.

MISCH, C. E. **Implantes dentais contemporâneos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 1102 p.

NAERT, I.; GIZANI S.; VAN STEENBERGHE, D. Rigidly splinted implants in the resorbed maxilla to retain a hinging overdenture: A series of clinical reports for up to 4 years. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v. 79, no. 2, p. 156–164, 1998.

NARAI, N. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. **J. Oral Maxillofac. Implants**, Philadelphia, v.18, no. 2, p. 218-223, 2003.

NUNES, L. F. **Cirurgias dento-alveolares em pacientes em uso de bisfosfonatos**: revisão sistemática de literatura. 2013. 57 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Porto Alegre, 2013.

RATH, N. C. et al. Factors regulating bone maturing and strenght in poultry. **Poultry Sci.**, College Station, v. 79, no. 7, p.1024-1032, 2000.

ROGERS, M. J. et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Supp. Cancer**, Lyon, v. 88, no. 12, p. 2961-2978, 2000.

RUGGIERO, S. L et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 62, no.15, p. 527-534, 2004.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, no.12, 112-118, 2009.

RUSSELL, R. G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. **Pediatrics**, Oxford, v. 119, n. 2, p.150-165, 2007.

- SAIA, G. et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. **J. Oral Maxillofac. Surg.** Philadelphia, v .68, no. 4, p. 797-804, 2010.
- SAILER, H. F.; PAJAROLA, G. **Cirurgia bucal**. Porto Alegre: Artmed, 2000. 360 p.
- SANTOS, T.; MIRANDA, A.; MONTEIRO, A. P. Cicatrization alterations of connective tissue in peri-implant region. **Odontol. Clín. Cient**, Recife, v. 3, no. 10, p. 221-225, 2011.
- SERRA, M. P.; LLORCA, C. S.; DONAT, F. J. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: a review and update. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Valencia, v. 13, no. 12, p.755-760, Dez. 2008
- SHIBUYA, Y. et al. Analysis of the 619 Brånemark System TiUnite implants: a retrospective study. **Kobe J. Med. SCI**, Kobe, v. 58, no.1, p.19–28, 2012.
- SHIROTA, T.; NAKAMURA, A.; MATSUI Y. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: Report of a case. **Clin. Oral Implants Res.**, Copenhagen, v. 20, no. 10, p. 1402 – 1408, 2009.
- SVERZUT, C. E. et al. Mandibular bisphosphonate-related osteonecrosis after dental implant rehabilitation: a case report. **Implant. Dent.**, Baltimore, v. 21, no. 6, p. 449-453, 2012.
- TAM, Y. et al. Osteonecrosis of the jaw after implant surgery in patients treated with bisphosphonates – a presentation of six consecutive cases. **Clin. Implant Dent. Relat. Res.**, Baltimore, v. 62, no. 4, p. 527-534, 2013.
- VALERO, A. M. Implant treatment in patients with osteoporosis. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Valencia, v. 15, no. 1, p. 52-57,2010.
- VE스코VI, P. et al. Nd:YAG laser bioestimulation of biphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg**, Edinburgh, v. 45, no.13, p.628-632, 2007.
- WANG, et al. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. **J. Periodontol**, Michigan, v. 78, no. 3, p. 584-594, 2007.
- WATSON, R. et al. Prosthodontic treatment, patient response, and the need for maintenance of complete implant-supported overdentures: an appraisal of 5 years of prospective study. **Int. J. Prosthodont**, Lombard, v. 10, no. 4, p. 345–354, 1997.
- ZITZMANN, N.; MARINELLO, C. Treatment outcomes of fixed or removable implant-supported prostheses in the edentulous maxilla. Part I: patients' assessments. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v. 83, no. 4, p. 424–433, 2000.