

FACULDADE DE SETE LAGOAS - FACSETE

ANA PAULA PRATES DA SILVA FERREIRA

**OS BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A OSTEONECROSE DOS
MAXILARES:
Uma revisão de literatura**

São Caetano do Sul

2021

FACULDADE DE SETE LAGOAS - FACSETE

ANA PAULA PRATES DA SILVA FERREIRA

**OS BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A OSTEONECROSE DOS
MAXILARES:
Uma revisão de literatura**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Takamura Otaga

Área de concentração: Implantodontia

São Caetano do Sul

2021

Prates da Silva Ferreira, Ana Paula.

Os bifosfonatos e sua relação com a osteonecrose dos maxilares: uma revisão de literatura / Ana Paula Prates da Silva Ferreira, 2021.

Total de folhas: 40

Orientador: Prof.Dr. Rodrigo Takamura Otaga

Monografia (Especialização em Implantodontia) – Faculdade Sete Lagoas. FACSETE, São Caetano do Sul, 2021.

1.Bifosfonatos 2.Implantodontia 3.Revisão de Literatura

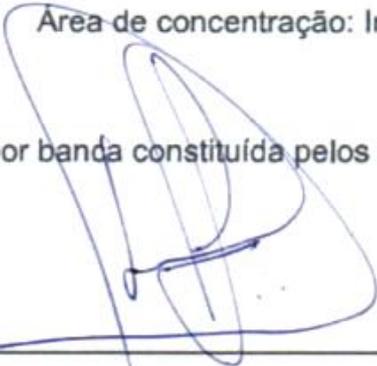
Ana Paula Prates da Silva Ferreira

**OS BIFOSFONATOS E A SUA RELAÇÃO COM A OSTEONECROSE DOS
MAXILARES**

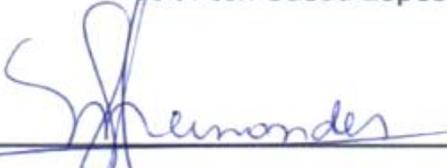
Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Área de concentração: Implantodontia

Aprovada em 13 / 03 / 2021 por banca constituída pelos seguintes professores:



Prof. Alex Casati Lopes



Profa. Dra. Mariana dos Santos Fernandes Lopes



Prof. Rodrigo Takamura Otaga

São Caetano do Sul
2021

Dedico este trabalho a Deus, por me permitir ultrapassar por todos obstáculos encontrados ao longo de sua realização.

AGRADECIMENTOS

A meus pais, Luiz Carlos Taveira e Marilena Prates, que com muito carinho e apoio não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

A Minha irmã Daniela Prates, por estar sempre presente em minha vida, e me apoiar em todos os momentos.

Ao meu marido Rogerio Ferreira, que esteve presente em toda esta etapa, com o qual divido minhas alegrias, minhas angústias, e amo compartilhar a vida.

Ao meu filho Pedro Prates, meu grande incentivador, a verdadeira força da minha vida.

Aos professores desse curso, Alex Cassati, Denis Panhota, Rodrigo Takamura, Mariana Fernandes, Tatiane Basso, Simoni Justi, Thiago Ferreira, pelas correções, ensinamentos, pela ajuda e paciência nesta etapa a ser cumprida. Por serem exemplos de profissionais, com o qual tenho prazer de acompanhar e aprender. Meu muito obrigada à todos!

Em especial, ao meu orientador, Professor Rodrigo Takamura Otaga, que conduziu o trabalho com paciência e dedicação, sempre disponível a compartilhar todo o seu vasto conhecimento.

E a todos da Associação Brasileira de Odontologia, e aos meus colegas de turma, por compartilharem momentos de descobertas e aprendizado.

*“A mente que se abre a uma nova idéia, jamais voltará ao seu tamanho original.”
(Albert Einstein)*

RESUMO

Bifosfonatos são potentes inibidores de osteoclastos, sendo uma classe de medicamentos considerada no tratamento de doenças que afetam metabolismo ósseo. A osteonecrose maxilar relacionada à bifosfonatos é um efeito colateral adverso da terapia de longo prazo com esses medicamentos. A instalação de implantes em pacientes que fizeram uso de bifosfonatos tem sido estudada como um potencial fator de risco para o desencadeamento desta patologia. Esta revisão teve como objetivo avaliar os efeitos adversos na reabilitação oral com implantes dentários em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos. Concluiu-se que pacientes que fizeram tratamento com bifosfonatos administrados por via intravenosa, apresentaram maior risco de desenvolver complicações. A instalação de implantes nestes pacientes é contra-indicada, devido ao alto risco de desenvolver osteonecrose. A instalação de implantes e a exodontia apontadas como fatores de risco para osteonecrose em pacientes que fizeram uso de bifosfonatos. A descontinuação do uso em pacientes que fizeram administração intravenosa não oferece benefícios em curto prazo. Já em pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais, a descontinuação do uso pode resultar em resolução após desbridamento cirúrgico. Se as condições sistêmicas permitirem, a interrupção deve ser feita sob avaliação e autorização médica. A literatura parece convergir para a influência negativa dos bifosfonatos em pacientes submetidos à instalação de implantes.

Palavras-chave: Implantodontia, bifosfonatos, osteonecrose, medicamentos, maxilares.

ABSTRACT

Bisphosphonates are potent inhibitors of osteoclasts, being a class of drugs considered in the treatment of diseases that affect bone metabolism. Bisphosphonate-related maxillary osteonecrosis is an adverse side effect of long-term therapy with these drugs. The installation of implants in patients who have used bisphosphonates has been studied as a potential risk factor for the onset of this pathology. This review aimed to assess the adverse effects on oral rehabilitation with dental implants in patients undergoing bisphosphonate therapy. It was concluded that patients who were treated with bisphosphonates administered intravenously, had a higher risk of developing complications. The installation of implants in these patients is contraindicated, due to the high risk of developing osteonecrosis. The installation of implants and extraction pointed out as risk factors for osteonecrosis in patients who used bisphosphonates. Discontinuing use in patients who have been given intravenously does not offer short-term benefits. In patients who use oral bisphosphonates, discontinuation of use may result in resolution after surgical debridement. If systemic conditions permit, the interruption must be made under medical evaluation and authorization. The literature seems to converge to the negative influence of bisphosphonates in patients undergoing implantation.

Keywords: Implantology, bisphosphonates, osteonecrosis, medications, jaws.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BF	Bifosfonato
BFs	Bifosfonato
IV	Intravenoso
VO	Via oral
PO	Fosfatos
ONMRM	Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos
CTX	C-telopeptídeo
s-CTX	Sérum C- teloptídeo terminal
s-CO	Sérum osteocakcina
AS	Alendronato de sódio
ZA	Ácido zoledrônico
RFA	Resposta à fase aguda

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Bifosfonatos presentes no mercado brasileiro	26
Quadro 2 – Tipos de bifosfonatos	28

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
3	OBJETIVO	25
4	DISCUSSÃO	26
4.1	Bifosfonatos	26
4.1.1	Bifosfonatos nitrogenados	27
4.1.2	Bifosfonatos não-nitrogenados	27
4.1.3	Tipos de bifosfonatos	27
4.1.4	Via de administração	28
4.1.5	Composição	28
4.1.6	Mecanismo de ação	29
4.2	Efeitos adversos	29
4.2.1	Osteonecrose dos maxilares	30
4.2.1.1	<i>Fatores de risco da osteonecrose</i>	30
4.2.1.2	<i>Enxerto ósseo em pacientes que fazem uso de bifosfonatos</i>	31
4.2.1.3	<i>Tratamento da osteonecrose dos maxilares</i>	31
4.2.1.4	<i>Descontinuação do uso</i>	32
4.3	Influência dos bifosfonatos na implantodontia	32
5	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Em meados dos anos 60, foram desenvolvidos os bifosfonatos, que são medicamentos relacionados à inibição da reabsorção óssea e calcificação heterotópica. Os bifosfonatos apresentam-se como uma classe farmacológica utilizada para o tratamento de condições patológicas caracterizadas por distúrbios no processo reabsortivo ósseo ¹.

A osteonecrose maxilar relacionada a bifosfonatos é um efeito colateral adverso da terapia de longo prazo com bifosfonatos. Descrita pela primeira vez em 2003, se caracteriza como uma área de osso exposto na região maxilofacial que não cicatriza em até 8 semanas, em um paciente que recebeu terapia com bifosfonatos, e não recebeu radioterapia na região craniofacial. A etiologia desta patologia não é completamente conhecida, contudo sabe-se que possui caráter multifatorial e está relacionada a fatores locais e sistêmicos ².

O gatilho inicial para o desenvolvimento da osteonecrose maxilar relacionada a bifosfonatos é geralmente uma lesão da mucosa devido à exodontia ou outros tratamentos cirúrgicos na cavidade oral que expõem o osso. Portanto, a instalação de implantes também pode ser considerada como um potencial risco para esta patologia ^{3,4}.

Além disso, o fato dos bifosfonatos interferirem com os mecanismos de reabsorção óssea, inibindo a capacidade dos osteoclastos de reabsorver, faz com que haja modificações nos mecanismos de remodelação, renovação e formação de novo osso, o que pode levar a alterações no processo de osseointegração de implantes dentários ².

Devido ao risco de desenvolvimento de osteonecrose, a instalação de implantes osseointegráveis em pacientes em tratamento com bifosfonatos permanece controversa. Nesse sentido, justifica-se a necessidade de examinar a literatura atual no sentido de produzir um panorama sobre as evidências científicas acerca da influência do uso de bifosfonatos na implantodontia.

O objetivo da presente pesquisa foi realizar uma revisão de literatura sobre a influência do uso de bifosfonatos e seus possíveis efeitos adversos em pacientes submetidos à instalação de implantes dentários.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Marx *et al.* (2003) realizaram um dos primeiros estudos sobre as consequências da utilização dos BFs, nesse estudo, houve uma maior prevalência de ocorrências na mandíbula do que na maxila. As lesões estavam associadas a exodontias em 78% dos casos e nos outros 22% as lesões desenvolveram-se espontaneamente.

Ruggiero *et al.* (2004) realizaram uma revisão retrospectiva, com 63 pacientes que faziam uso crônico de BFs, com diagnóstico de osteomielite refratária. Desses sessenta e três pacientes, cinquenta e seis receberam BFs por via intravenosa, por pelo menos um ano, e os outros sete pacientes em tratamento crônico, receberam BFs por via oral. As lesões eram tipicamente apresentadas por lesões de exodontias não cicatrizadas ou maxilas expostas. A biópsia dessas lesões não mostrou evidência de doença metastática. A maioria desses pacientes necessitou de intervenção cirúrgica para remover o osso envolvido. Concluindo que o diagnóstico precoce pode prevenir ou reduzir a morbidade resultantes de lesões destrutivas avançadas da mandíbula.

Marx *et al.* (2005) avaliaram 119 casos de osteonecrose dos maxilares, com objetivo de conhecer o tipo, a dosagem, e a duração do tratamento com BFs. Noventa e sete pacientes foram avaliados durante 1 ano, sendo registrado suas respostas ao tratamento e resultados. Quanto ao tipo de BFs, 40,5% dos pacientes utilizavam zoledronato intravenoso (IV), 30,2% inicialmente pamidronato (IV) e 2,5% alendronato por via oral (VO). O tempo de indução para exposição óssea foi em média de 12 meses para os que utilizavam BF por via intravenosa e 3 anos para os que utilizavam por via oral (alendronato). Dentre os pacientes com diagnóstico de osteonecrose, 31,1% eram assintomáticos, 68,9% apresentaram lesões de osteonecrose e dor 23,5 % apresentaram mobilidade dentária e 17,6 % observaram a presença de fistula em mucosa, e 68,8% foram encontrados em mandíbula. 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.

Mattis *et al.* (2007), através de um relato de caso clínico, paciente 76 anos, sexo feminino, com queixa no implante dentário na região do elemento 11, relatou estar utilizando BFs desde a época da instalação do implante dentário, o

Ibrandonato 150 mg- Bonviva, nome comercial, administrado 1 vez por mês, e já fazia uso há alguns anos. Paciente ao exame clínico apresentava descontinuidade de tecido mole na região do 11, com exposição óssea na região vestibular do implante. Foram solicitados exames de imagem, laboratoriais de sangue, exames de CTX sérico, ao retomar os exames o CTX sérico apresentava taxa de 0,06 ng/ml. Paciente foi orientada a procurar o médico para avaliar possibilidade de suspender o uso de BFs. Foi prescrito antibioticoterapia + aplicação tópica de clorexidina e analgésicos para dor. Paciente foi acompanhada e um mês depois, não houve melhora significativa no quadro clínico da paciente. Então optou-se por uma intervenção cirúrgica, foi feito desbridamento do tecido mole, remoção de tecido ósseo necrosado, curetagem e descontaminação. Após 1 mês de acompanhamento, um novo exame de CTX, mostrou uma evolução em sua taxa para 0,160 ng/ml. Com a confirmação da melhora da atividade osteoclástica, optou-se pela remoção do implante que, apresentava grau de mobilidade. Feito então a remoção do mesmo, curetagem da região e sutura. No retorno notou-se melhora significativa em toda região.

Bell *et al.* (2008) conduziu um estudo clínico sobre a influência dos bifosfonatos na terapia com implantes osseointegráveis. Para isso foram analisados quarenta e dois pacientes, nos quais haviam sido instalados cento e um implantes. Os pacientes avaliados haviam feito uso de BFs durante um período de seis meses a onze anos anteriormente à instalação dos implantes, sendo que apenas três pacientes haviam feito uso por mais de três anos. Observou-se que nenhum dos pacientes avaliados possuía lesões ou sinais de osteonecrose na mandíbula. Dos implantes instalados, três falharam em três pacientes diferentes. Em geral, a taxa de sucesso foi de 95%. Concluiu-se que o uso de BFs não foi associado à osteonecrose após a instalação de implantes nos pacientes estudados.

Carvalho *et al.* (2010), em seu estudo, teve como objetivo revisar na literatura a ação farmacológica dos BFs e sua atuação sobre as estruturas faciais, e concluíram que ainda que os resultados desses estudos revisados sejam promissores, os protocolos para indicação clínica dessa terapêutica ainda não são estabelecidos. Novos estudos devem ser realizados para adequação da prescrição e dosagem dessas drogas para sua utilização efetiva como coadjuvantes nos tratamentos cirúrgicos maxilofaciais.

Neto *et al.*, (2011), analisaram em seu trabalho, pacientes que faziam uso de BFs por via Intravenosa, a maioria para tratamento de neoplasias, 12% apresentaram alto risco de desenvolverem osteonecrose dos maxilares, e pacientes que faziam uso oral a longo prazo para tratamento da osteoporose possuem baixo risco de desenvolverem osteonecrose dos maxilares (0,01% a 0,04%), mesmo quando submetidos a tratamento odontológico invasivo (0,09 a 0,34%).

De acordo com estudo revisado por Santos *et al.* (2011), pacientes que fazem uso de BFs de administração oral por período superior ou igual a três anos e principalmente uso concomitante de corticosteróides, ao realizarem procedimentos cirúrgicos como implantes dentários apresentaram maiores riscos de desenvolverem perdas dos implantes devido a falhas a longo prazo.

Moraes *et al.* (2013) concluíram em seu trabalho de revisão de literatura, que caso o paciente faça ou tenha feito uso de BFs nos últimos dez anos, ele deve ser considerado um paciente de risco e todo ou qualquer procedimento cruento sobre os maxilares deve ser contra-indicado, podendo realizar apenas casos de urgência e emergência.

Lópes-Cédrun *et al.* (2013) conduziram um estudo com o intuito de investigar a influência dos uso de BFs em pacientes que receberam implantes osseointegráveis. Para isso, foram avaliados prontuários de nove pacientes que faziam uso de BFs, fizeram terapia com implantes e haviam recebido o diagnóstico de osteonecrose maxilar. Observou-se que os BFs que haviam sido usados pelos pacientes foram: alendronato, ibandronato, e risedronato. A maioria dos pacientes haviam sido orientados ao tratamento com BFs devido a osteoporose. Constatou-se que houve um intervalo de tempo de sessenta meses entre o início do tratamento com BFs e o surgimento dos sintomas de osteonecrose, sendo que grande parte das lesões se localizavam ao redor dos implantes, na região mandibular. Após a instalação dos implantes, o tempo médio para surgimento das lesões foi de trinta e quatro meses.

Tam *et al.* (2014), relataram seis casos de osteonecrose dos maxilares após colocação de implantes. Todas mulheres, com mais de 64 anos, três receberam BFs orais (Alendronato), duas receberam BFs intravenosos (Zoledronato) e uma 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.

Em um estudo de Kwon *et al.*(2014), foram avaliados 23 pacientes, sendo 1 homem e 22 mulheres, diagnosticadas com osteonecrose, através do exame clínico e radiográfico, todos tinham feito uso de Alendronato para tratamento de osteoporose durante 1 a 10 anos. Foi examinado a possibilidade de utilização do sêrum C- telopiptídeo terminal (s-CTX) e do sêrum osteocakcina (s-CO) como marcadores de risco para a osteonecrose dos maxilares relacionadas aos BFs. O s-CTX mostra a inibição da reabsorção óssea e o s-OC aponta o grau de formação do osso. O resultado do s-CTX do grupo teste teve níveis de 10-192 pg/ml, enquanto o grupo controle apresentou valores de 12-404 pg/ml. Os valores de s-OC são estimados entre 0,2 e 5,4 ng/ml. No grupo teste esses valores foram significativamente abaixo dos valores de referência. Portanto, o estudo concluiu que pacientes com diagnóstico de osteonecrose apresentam índices mais baixos como resultado para esses dois tipos de marcadores, podendo ser um conjunto para avaliação de risco de osteonecrose antes das cirurgias dentárias.

Ruggiero *et al.* (2014) sugeriram modalidades terapêuticas com base nos diferentes estágios de evolução da ONMRM. Classificação dos estágios:

a) Pacientes em risco: pacientes que fazem ou fizeram uso da medicação, mas não apresentam osso necrótico aparentemente. Tratamento: não requer tratamento específicos, apenas comunicar o paciente sobre os riscos;

b) Estágio 0: pacientes em evidência clínica de osso necrótico, mas apresenta sintomas não específicos ou alterações radiográficas;

c) Estágio 1: apresenta osso exposto e necrótico ou fistulas em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção. Tratamento: bochechos com Clorexidina 0,12%, nenhum tratamento cirúrgico imediato é indicado;

d) Estágio 2: apresenta osso exposto e necrótico ou fístulas, com evidência de infecção, pacientes sintomáticos. Tratamento: bochechos com Clorexidina 0,12% e antibioticoterapia;

e) Estágio 3:apresenta osso exposto e necrótico ou fistula, com evidência de infecção, osso necrótico exposto, que se estende além da região do osso alveolar (borda inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar, zigomático, fistula extraoral, comunicação bucosinusal , osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar). Tratamento: desbridamento ou ressecção em combinação com antibioticoterapia.

Verzola *et al.* (2014) fizeram um estudo em animais com o objetivo de avaliar o efeito da terapia a longo prazo com BFs sobre o processo de reparação e mineralização óssea ao redor de implantes. Para esse estudo 160 ratas, foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos, do Alendronato, no qual os animais receberam administração subcutânea de alendronato uma vez por semana, e o grupo controle, no qual os animais receberam administração placebo semanal, durante o período experimental. Foi instalado um implante de titânio, após 120 dias do início do tratamento, na metáfise tibial, de ambos os lados. Dez animais foram sacrificados, sendo retirados fêmures e as tíbias. Os autores concluíram que embora o alendronato tenha resultado em aumento do torque de remoção, influenciou positivamente ao processo de reparo dos implantes, já o tecido ósseo formado no grupo Alendronato apresentou maior grau e homogeneidade da mineralização, quando comparado ao grupo controle, sugere perda da capacidade de remodelação. Puderam concluir que o uso do Alendronato, acelerou o processo de reparação dos implantes, apesar do prejuízo quanto a qualidade de tecido ósseo neoformado e do limitado benefício biomecânico, aumentou o grau de mineralização do tecido ósseo ao redor do implante e do osso remanescente, foi eficaz no aumento da densidade mineral óssea. Resultou em melhora das propriedades mecânicas de tecido ósseo, sugeriu perda da capacidade de remodelação óssea frente às demandas funcionais.

Borges *et al.* (2015) concluíram em sua revisão de literatura que o tipo de BFs, sua via de administração e tempo de uso influenciam no desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares. Os BFs mais envolvidos com a osteonecrose são Zolendronato e Pamidronato por via intravenosa e o Alendronato por via oral. De acordo com trabalhos revisados, concluíram também que o tratamento da osteonecrose é bastante variado e controverso, incluem desde tratamentos cirúrgicos, laser terapia e oxigenioterapia, sendo que o protocolo é direcionado para cada caso, dependendo do grau clínico da doença.

Giovannatti *et al.* (2016) fizeram um estudo com o objetivo de avaliar pacientes que desenvolveram osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (ONMRM) após receberem implantes dentários. Para isso, 15 pacientes com ONMRM foram selecionados e divididos em 2 grupo: grupo 1, contendo 6 pacientes que desenvolveram a doença imediatamente após a colocação do implante (de 2 a 10 meses); e grupo 2, contendo 9 pacientes que desenvolveram a necrose posteriormente, de 1 a 15 anos após da instalação do implante. No grupo 1, 83,4%

dos pacientes haviam sido tratado com BFs orais e 1 (16,6%) havia recebido BFs intravenosos. A duração média da terapia foi de 83,7 meses. No grupo 2, 88,89% dos pacientes haviam sido tratados com BFs intravenosos e 1 (11,11%) com BFs orais. Concluiu-se que não apenas a instalação cirúrgica de implantes dentários é um potencial fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose, mas também a própria presença do implante no osso pode estar associada a esta doença. O risco é menor para pacientes que recebem BFs orais, mas existe e parece ser maior se o implante estiver localizado nas áreas posteriores, se a duração do tratamento for superior a 3 anos, e se o paciente estiver sob corticoterapia.

Lain *et al.* (2016) fizeram um estudo retrospectivo sobre as complicações menores pós-extração em pacientes que fazem terapia com BFs orais há um longo prazo. Para isso, foram avaliados os prontuários de 266 pacientes com mais de 60 anos que haviam sido submetido a extrações e que faziam uso de BFs. Observou-se que os pacientes que fizeram uso de BFs por terapia oral tiveram mais complicações menores (10%) do que aqueles pacientes que não fizeram uso desse tipo de medicamento (2%). As principais complicações menores observadas foram demora para cicatrizar (36%) e osso alveolar exposto (31%). Concluiu-se que a prevalência de complicações pós-operatórias menores entre os participantes que haviam feito terapia com BFs foi significativamente maior do que entre os participantes que não haviam feito.

Guazzo *et al.* (2017) realizaram uma revisão de literatura cujo objetivo foi avaliar a instalação de implantes em pacientes usuários de agentes antirreabsortivos, bem como o risco relacionado a falha dos implantes e desenvolvimento de ONMRM. Para isso, a literatura foi analisada cobrindo artigos em inglês publicados de janeiro de 2003 até dezembro de 2014 presentes na base de dados MEDLINE. Os resultados indicaram que não há evidências do uso seguro de agentes antirreabsortivos orais, como BFs, antes ou após a cirurgia de implante dentário, pois existe o risco de falha do implante e o desenvolvimento de ONMRM.

Com base na revisão de literatura realizada por Rigo *et al.* (2017), a maioria dos estudos revisados demonstraram que pacientes que receberam BFs, como tratamento para alguma alteração sistêmica, desenvolveram algum tipo de osteonecrose dos maxilares, estando mais relacionado ao uso intravenoso do que ao uso via oral. E alguns fatores como fumo e uso de medicação esteróides contribuíram para o agravamento dessas lesões.

Lavor (2017) demonstrou por meio de uma busca feita no período de 2003 a 2017, nas bases de dados Medline, que os autores concluíram que o cirurgião dentista deve ter conhecimento do metabolismo ósseo, a osseointegração e os BFs e que o paciente deve ser encaminhado ao dentista, como prevenção, para remover todos os fatores possíveis de ocasionar o desenvolvimento da osteonecrose, e afirmaram também que a prevenção da osteonecrose pode ser feita através de uma interação entre o profissional médico e cirurgião dentista, e sendo assim estabelecem um protocolo de tratamento odontológico prévio à terapia com BFs.

Farsoun (2017), relata em seu trabalho sobre a influência dos BFs na prática odontológica, que a literatura ainda não se mostra conclusiva, no que diz respeito a interferência dos BFs na osseointegração. Pacientes submetidos à instalação de implantes sob terapêutica medicamentosa, apresentaram bons índices de sucesso. Pacientes que fazem uso de BFs orais a mais de 03 anos, pode ser necessário a descontinuação da terapêutica, cerca de 03 meses antes da instalação de implantes. E pacientes administrados por via intravenosa, apresentam maior risco de desenvolver osteonecrose. Sugere que de forma preventiva, o cirurgião dentista, solicite exame de CTX para melhor avaliação do paciente. Para realização desse trabalho, foi feita uma pesquisa através da base de dados, da biblioteca online PubMed, Scielo e também pela biblioteca virtual da Universidade Fernando Pessoa, com artigos publicados desde 1998. Dessa pesquisa resultou a seleção de 58 artigos.

Oliveira *et al.* (2017), realizaram uma revisão de literatura, onde foram selecionados 09 estudos, apenas um demonstrou índice de sucesso na colocação de implantes, após a suspensão do bifosfonatos, nos outros 08 estudos foram observados alta incidência de osteonecrose dos maxilares em pacientes sob terapia com BFs. Os estudos não esclarecem se os BFs isoladamente podem influenciar ao surgimento de osteonecrose, visto que a maioria dos pacientes também possuíam outras doenças sistêmicas.

Souza (2017) realizou uma revisão bibliográfica integrativa, com 11 artigos selecionados, entre os anos 2011 a 2017, por consulta nas bases de dados Lilacs, Scielo, Medline e através dessa pesquisa, os autores concluíram que existe uma controvérsia na literatura a respeito de manobras terapêuticas sobre a

oxigenoterapia hiperbárica, pois não apresentou como complemento de outro tratamento

Barbosa (2018) realizou uma revisão de literatura sobre a instalação de implantes em pacientes que fazem o uso de BFs, e com isso concluiu, que uma criteriosa anamnese, para colher informações acerca das condições gerais e históricas de saúde do paciente, é um ponto indispensável, além do conhecimento do uso do bifosfonato utilizado, bem como dosagens e via de administração. Outro ponto importante no tratamento é solicitar ao paciente exame sanguíneo de CTX, para que dentro dos padrões estabelecidos, decida se pela intervenção cirúrgica ou aguardar o momento mais propício.

Mendes (2018) pesquisou artigos para avaliar o impacto do uso dos BFs em pacientes reabilitados com implantes dentários e o risco dos mesmo em desenvolver osteonecrose dos maxilares, estudo resultou na seleção de 07 artigos publicados de 2009 a 2017. Evidências científicas disponíveis demonstraram que pacientes com histórico de tratamento com BFs, não apresentam um risco maior de falha do implante dentário ou perda óssea marginal em comparação com pacientes que se submetem a trauma cirúrgico durante a instalação de implantes dentários, também podem ser suscetíveis a osteonecrose dos maxilares relacionada aos BFs.

Chianesi (2018) realizou um trabalho de revisão de literatura, com buscas em sites como Scielo, Google Acadêmico e livros referentes ao tema proposto, com artigos de revisão de literatura e artigos originais de pesquisas do ano de 2009 a 2018, com objetivo de reverem as evidências científicas do efeito do bifosfonato em pacientes que necessitavam de algum tratamento cirúrgico odontológico, e concluíram que o cirurgião dentista tem a responsabilidade de propor aos seus pacientes usuários de BFs, tratamentos que não envolvam procedimentos cirúrgico, porém se houver necessidade de tratamento invasivo como caso de fratura, onde não haja outra opção de tratamento, é necessário que entre com antibioticoterapia, bochecho com clorexidina 0,12% antes e depois da cirurgia, ou indicação como tratamento complementar de laser terapia e ou câmara oxigenação hiperbárica, e a ciência que somente o médico que faz o acompanhamento do uso do bifosfonato, pode fazer a pausa ou suspensão do medicamento.

Stramandioli-Zanicoti *et al.* (2018), relataram em seu trabalho, o caso de três pacientes que fizeram uso de BFs no passado ou ainda utilizavam a medicação durante a cirurgia para instalação de implantes dentários, abordando os principais

fatores de risco para o desenvolvimento da Osteonecrose, concluíram também os autores que embora ocorra em maior frequência em pacientes oncológicos, dos quais utilizam BFs endovenosos, pacientes usuários de BFs orais para tratamento da osteoporose, também se encontram no grupo de risco, principalmente quando procedimento odontológicos cirúrgicos, como exodontia e implantes dentários são realizados.

Schmitt *et al.* (2018) fizeram uma revisão sistemática com o intuito de avaliar impacto dos implantes osseointegráveis na formação de osteonecrose da mandíbula, bem como as taxas de sobrevida dos implantes em pacientes sob bifosfonato (BP. Para isso, foi realizada uma busca nas bases de dados científicos PubMed, Embase e Medline que cobriu artigos publicados até 15 de dezembro de 2016. Os resultados indicaram que a taxa de sobrevivência do implante variou de 92,86% a 100% em pacientes com fazendo uso de terapia antirreabsortiva. Para pacientes fazendo uso de BFs, a osteonecrose em relação aos implantes ocorreu com mais frequência em pacientes que estavam fazendo o tratamento devido a doenças malignas. Concluiu-se que o tratamento com implantes osseointegráveis não deve ser recomendado para pacientes que tomam BFs devido a uma doença maligna.

Escobedo *et al.* (2019) fizeram uma revisão de literatura com o intuito de observar as características de ONMRM desencadeada pela presença de implante. Para isso, foram feitas buscas nos bancos de dados PubMed e Cochrane Database of Systematic Reviews que cobriram até 2018. Ao todo foram selecionados 9 artigos. Os resultados indicaram que o uso de anti-reabsorventes causa ONMRM em pacientes com implantes, possuindo uma incidência maior em pacientes submetidos à carga funcional.

Granate-Marques *et al.* (2019) fizeram uma revisão de literatura com o objetivo de determinar se o tratamento com bifosfonatos ou outros agentes anti-reabsorventes e antiangiogênicos influencia o sucesso dos tratamentos regenerativos e / ou com implantes. Para isso foi feita uma pesquisa no bancos de dados científicos PubMed. Conclui-se que a literatura sobre o assunto é escassa, e não há ensaios clínicos randomizados suficientes para estabelecer um consenso sobre os riscos e os protocolos relativos ao tratamento com implantes em pacientes em tratamento antirreabsortivo.

Rawal *et al.* (2019) apresentaram um relato de caso de ONMRM após instalação de implantes dentários. O caso descrito envolveu uma paciente de 75 anos, sexo feminino, estava tomando Fosamax (alendronato) 70 mg / semana por mais de 10 anos, e que havia recebido dois implantes na maxila posterior há um ano e meio. Os exames radiográficos indicaram a presença de perda óssea ao redor dos implantes. Após fechar o diagnóstico de ONMRM, decidiu-se pela remoção dos implantes afetados. Seis meses após a cirurgia a paciente encontrava-se recuperada e não sentia dor. Concluiu-se que o procedimento cirúrgico invasivo associado à instalação de implantes demonstrou ser uma das principais razões para a ocorrência ou início de ONMRM em pacientes suscetíveis. O prognóstico de implantes instalados nas mandíbulas de pacientes sob ou após a medicação com BFs ainda é incerto.

Fonseca *et al.* (2019), descrevem características clínicas e epidemiológicas encontradas em pacientes tratados por meio de implantes dentários e que faziam uso concomitante de BFs. Foram observados dez pacientes, com média de idade de 58 anos, sendo que a maioria utilizava medicação para tratamento da osteoporose (oito pacientes). Em todos os casos, os BFs foram usados por via oral, sendo o fármaco alendronato de sódio o mais utilizado (oito dos 10 casos). O tempo médio de utilização do medicamento foi de 26,4 meses, variando entre 12 e 48 meses. Quatro pacientes foram submetidos a exame de CTX, com variações entre 0,202 e 0,341 ng/ml. Em dois casos, foram observadas exposições ósseas, sendo todas na mandíbula e em pacientes do sexo feminino. Foram instalados 27 implantes, não sendo observada perda de implantes. Conclui-se que pacientes que fazem uso de BFs por via oral, independentemente do tempo de utilização do medicamento, podem ser submetidos à terapia com implantes, sendo essencial a orientação dos mesmos quanto ao baixo risco de osteonecrose e preenchimento do termo de consentimento esclarecido.

Gonçalves. *et al* (2020), analisaram em seu estudo a influência do uso dos BFs , no processo de osseointegração de implantes dentários, foram selecionados 31 artigos, publicados entre 2008 até 2020, e assim os autores concluíram que a taxa de sucesso na osseointegração dos implantes em pacientes que fazem uso oral de BFs, é bastante alta, e que não há uma contra indicação absoluta quando comparado a pacientes que não fazem uso do fármaco, entretanto afirmam o risco do desenvolvimento da osteonecrose em pacientes que faziam uso de bifosfonato

intravenoso. Concluíram também que pacientes que fazem o uso de BFs, podem ser submetidos a cirurgia de implantes dentários, desde que os riscos sejam avaliados.

Medeiros *et al.* (2020), selecionaram 08 artigos com amostra total de 805 pacientes e 705 implantes colocados, obtiveram uma taxa de acometimento da osteonecrose, em 10,18% dos pacientes, 82,92% do sexo feminino, e observado predileção na região de mandíbula. De acordo com dados disponíveis, a incidência de osteonecrose dos maxilares em pacientes que utilizaram BF por via oral foi de 21,79% e todos os pacientes que foram submetidos à terapia com BF intravenoso desenvolveram OMAM.

Salles *et al.* (2020) realizaram uma pesquisa com intuito de abordar sobre o atendimento odontológico, pacientes que faziam uso de BFs e o risco de osteonecrose dos mesmos. Método de estudo baseou-se através de um levantamento bibliográfico, a partir da literatura de livros, artigos científicos, utilizando como base de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, Medline, Pubmed, Lilacs e Scielo, limitando-se aos últimos dez anos, o resultado dessa pesquisa demonstrou que o conhecimento do cirurgião dentista a respeito da terapêutica medicamentosa é de extrema importância, devendo optar sempre que possível por intervenções odontológicas previamente a exposição do medicamento, além da troca de informações entre dentista e a área médica responsável pelo caso.

Kim *et al.* (2020) fizeram uma revisão de literatura com o intuito de fornecer informações atualizadas sobre a ONMRM relacionada a bifosfonatos. Para isso foram feitas buscas no banco de dados científicos PubMed que excluíram estudos *in vitro* e em animais. Os resultados indicaram que a terapia com bifosfonatos tem um nível significativo de impacto em todos os procedimentos odontológicos, de modo que cada especialidade odontológica deve estar ciente do risco desenvolvimento dessa patologia em seus pacientes que fazem uso de BFs especialmente os idosos.

Pichardo *et al.* (2020) fizeram um estudo sobre pacientes com ONMRM com o objetivo de avaliar a influência da instalação de implantes no desenvolvimento da doença. Para isso, de janeiro de 2003 a janeiro de 2019, 2 pacientes com ONMRM e que haviam instalado implantes foram examinados e dados clínicos foram coletados. Em 18 pacientes os implantes estavam na região da osteonecrose. Em 14 pacientes os implantes haviam sido instalados antes do uso de antirreabsortivos. O tempo médio entre a instalação dos implantes e o diagnóstico foi de 6 a 24. Entre os 47 implantes, 30 estavam localizados na região necrótica e todos os 30 foram perdidos

ou tiveram que ser removidos durante o tratamento. Concluiu-se que há um risco aumentado para o desenvolvimento de ONMRM em pacientes com implantes dentários. Tanto a peri-implantite em torno de implantes colocados anteriormente quanto a instalação de implantes dentários são fatores de risco.

Basso *et al.* (2020) fizeram um estudo *in vitro* com o intuito de investigar a influência de dois BFs, alendronato de sódio (SA) e ácido zoledrônico (ZA), no metabolismo de osteoblastos. Para isso, osteoblastos humanos foram semeados em discos de titânio tratados com ácido ou usinados. Após 24 h, as células foram expostas a bifosfonatos a 0,5, 1 ou 5 μM por 24 h, 48 h ou 7 dias. Os efeitos sobre os osteoblastos foram avaliados com base na adesão dessas células às superfícies de titânio. Os resultados indicaram que houve uma diminuição da adesão das células aos discos de titânio quando expostos a ambos os bifosfonatos. Contudo, a falta de adesão celular foi mais evidente para células tratadas com ZA. Além disso, a exposição dos osteoblastos ao ZA diminuiu a viabilidade e a deposição de nódulos minerais, o que pode estar relacionado à má osseointegração após a instalação do implante.

3 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi revisar a literatura acerca de relatos de caso, estudos clínicos e revisões de literatura, sobre a influência do uso de Bifosfonatos e seus possíveis efeitos adversos em pacientes submetidos à instalação de implantes dentários.

4 DISCUSSÃO

4.1 Bifosfonatos

Os bifosfonatos (BFs) apresentam-se como uma classe farmacológica utilizada para o tratamento de condições patológicas caracterizadas por distúrbios no processo reabsortivo ósseo. Assim suas principais indicações são osteoporose, Doença de Paget, osteogênese imperfeita, hipercalcemia associada ao mieloma múltiplo e tumores sólidos com metastização óssea ¹.

Quadro 1 – Bifosfonatos presentes no mercado brasileiro

Nome Genérico	Nome Comercial	Via de Administração	Nitrogênio	Dose	Indicações
Etidronato	Didronel	Oral	Não	5mg/kg/dia 400mg/dia	Doença de Paget, prevenção ossificação ectópica
Tiludronato	Skelid	Oral	Não	400mg/dia	Doença de Paget
Clodronato	Bonefos	Oral Intravenosa	Não	300 mg/dia	Neoplasias
Pamidronato	Aredia	Intravenosa	Sim	60 mg	Hipercalcemia Maligna, mieloma múltiplo e metástase de câncer de mama, próstata e pulmão.
Alendronato	Fosamax	Oral	Sim	70 mg/sem 10 mg/ dia	Osteoporose
Ibandronato	Bonvida	Oral	Sim	150 mg/mês	Osteoporose
Zoledronato	Zometa Aclasia	Intravenosa	Sim	5 mg (dose única)	Hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástase de câncer de mama, próstata e pulmão, osteoporose
Risedronato	Actonel	Oral	Sim	35 mg/sem 5 mg/(dose única).	Osteoporose, Doença de Paget

Fonte: Anvisa

Essas drogas são divididas em duas classes: bifosfonatos nitrogenados e não nitrogenados.

4.1.1 Bifosfonatos Nitrogenados

Os BFs nitrogenados além de induzir o processo de apoptose, inibem a ação da farnesil difosfato síntese, enzima necessária à síntese de lipídeos isoprenólicos, interrompendo a cadeia de ligações protéicas necessárias para a função osteoclástica. Por apresentarem nitrogênio em sua estrutura molecular, essas drogas não são metabolizadas e se acumulam no tecido ósseo agindo por longos períodos, portanto, são mais potentes que o composto não nitrogenado. Por serem mais potentes, são as mais utilizadas em tratamentos de doenças metabólicas do tecido ósseo, tais como mieloma múltiplo, doença de Paget, osteopenia e osteoporose ¹².

4.1.2 Bifosfonatos não Nitrogenados

A característica principal desses BFs é a de não possuir nitrogênio na cadeia R2, sendo dessa forma considerados pouco potentes. A utilização dessa classe de BFs, em casos de tumores, com metástases ósseas, requer altas doses da medicação, a qual deve ser injetada lentamente, por longos períodos de tempo evitando, assim, danos renais ao paciente ¹².

4.1.3 Tipos de Bifosfonatos

Os BFs podem ser divididos quanto a sua classificação entre as drogas de primeira geração, as que não contém nitrogênio na sua fórmula e que são menos potentes, e as de segunda e terceira geração que contém nitrogênio e conseqüentemente mais potentes:

Quadro 2 – Tipos de Bifosfonatos

Primeira geração	Utilizados como medicamentos inibidores da reabsorção óssea, e também na inibição calcificações ósseas ectópicas, como, por exemplo, o etidronato.
Segunda geração	Utilizados para inibir a reabsorção óssea, e não na prevenção da mineralização do osso, como, por exemplo, o tiludronato.
Terceira geração	Composta pelos aminobifosfonatos, que são caracterizados por maior potencia do que as gerações anteriores, como, por exemplo, o alendronato, o pamidronato, o risedronato e o zolendronato

Fonte: Neto *et al*, 2011

4.1.4 Via de Administração

Existem duas vias de administração: a oral e a endovenosa. Os BFs orais são considerados mais fracos quando comparados aos aplicados endovenosamente, isso ocorre porque sua biodisponibilidade é extremamente baixa, basicamente inferior a 1 %. Para muitos desses BFs e raramente acima dos 5%, ao contrário dos BFs endovenosos que são absorvidos, praticamente, em sua totalidade ²³.

Bifosfonatos disponíveis que não são nitrogenados e são administrados por via oral, dos Alendronatos e Risedronatos que são nitrogenados e possuem a mesma via de administração, os Pamidronatos e Zolendronatos são nitrogenados e administrados por via intravenosa, e os Ibandronatos são nitrogenados e administrados por ambas as vias de administração ²³.

Os BFs devem ser administrados na ausência de alimentos ou medicamentos que contenham cálcio, magnésio e ferro. Caso contrário, poderá ocorrer uma ligação entre o fármaco e as substâncias citadas, diminuindo a absorção do bifosfonato ¹¹.

4.1.5 Composição

Os BFs apresentam em sua estrutura, dois grupos fosfatos (PO), ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias R1 e R2. A cadeia R1, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas, possui alta afinidade ao tecido ósseo. A cadeia R2 responsável pela potência

antirreabsortiva e pelo mecanismo de ação farmacológica. A substituição do oxigênio pelo carbono, no centro da molécula, torna os BFs resistentes a hidrólise, causando o acúmulo da matriz ¹⁸.

4.1.6 Mecanismo de ação

Os BFs previnem a formação e a agregação dos cristais de fosfatos de cálcio e bloqueiam a transformação de fosfato de cálcio amorfo dentro da hidroxiapatita. O mecanismo de ação baseia-se na inibição da reabsorção óssea por meio de efeitos sobre os osteoclastos. Após a administração acumulam-se na superfície óssea, em locais de intensa reabsorção, sendo englobados, pelos osteoclastos durante processo normal de remodelamento. Uma vez no citoplasma da célula, promovem perda de função ou apoptose da mesma, por inibição de sistemas enzimáticos ou produção de metabólitos citotóxicos. Também inibem a diferenciação de macrófagos em osteoclastos, por meio das alterações da via celular do receptor ativador do fator nuclear, seu ligante e receptor de osteoprotegerina ²⁶.

4.2 Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos BFs, são: sintomas gastrointestinais, náuseas, vômitos, dor epigástrica e dispepsia. Sintomas que estão relacionados à irritação da mucosa e podem ser evitados se o medicamento for recomendado a ingerir com 1/4 de litro de água, em jejum e em pé, 30 minutos antes da primeira refeição do dia ³⁹.

A administração intravenosa de BFs pode gerar uma resposta local nos sítios de infusão, ou uma resposta inflamatória sistêmica, com pacientes apresentando: febre, fadiga, artralgia, mialgia, náuseas, dor óssea aumentada ⁴⁰. A intensidade dos sintomas depende da dose administrada, esses surgem majoritariamente após a primeira administração de BFs. A resposta de fase aguda (RFA) surge após 28-36 horas após a administração. Os BF's de segunda ou terceira geração, que contêm nitrogênio, são conhecidos por causarem sintomas semelhantes à RFA. Esta resposta sistêmica aos BFS é caracterizada pelo aparecimento de febre, calafrios, sintomas gripais, como cansaço, indisposição, mialgia, artralgia e dores ósseas. A presença de BFs intravenosos subsiste 2-3 dias ²³.

O efeito adverso mais discutido na odontologia, principalmente na implantodontia tem sido a osteonecrose dos maxilares.

4.2.1 Osteonecrose dos maxilares

A osteonecrose relacionada aos BFs ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais afetada. O fármaco selecionado, a dose, a via de administração e o tempo de tratamento, são características importantes que interferem na resposta clínica e no acúmulo no organismo. Geralmente a osteonecrose está associada aos BFs nitrogenados administrados de forma endovenosa. a ocorrência da osteonecrose pode iniciar não somente no osso, mas no tecido mole também, principalmente em áreas que são facilmente lesadas e recobertas por mucosa muito fina, como por exemplo, na região milo-hióidea, possivelmente pelas alterações vasculares, causadas pelo fármaco. A descontinuação por 6 a 12 meses pode resultar em sequestro espontâneo ou em resolução após o desbridamento cirúrgico. O desenvolvimento desta patologia pode ser desencadeado também por cirurgias invasivas ou traumas ósseos. As extrações dentárias são o maior fator de risco para o seu desenvolvimento. A dose administrada, potência, via de administração e tempo de terapêutica com BFS, são variáveis que podem aumentar o risco de osteonecrose ¹¹.

A ação dos BFs sobre o *turnover* ósseo afeta a relação osteoblasto/osteoclasto, resultando em comprometimento da quantidade e da qualidade do tecido ósseo neoformado, conseqüentemente, afeta a adaptação e a remodelação, causando danos à sua microestrutura, alterando as suas características mecânicas e tornando-o mais vulnerável à atividade de bactérias existentes na cavidade bucal ³⁵.

4.2.1.1 Fatores de risco da osteonecrose

Os fatores de risco que influenciam na ocorrência da osteonecrose estão diretamente relacionados com o tipo de BFs, a dose, potência da droga, via de administração, duração da terapia, fatores agressores locais e sistêmicos. Muitos autores preconizam que pacientes que fazem uso de BFs pela via de administração intravenosa, tem maior risco de desenvolver osteonecrose comparado a pacientes

que fazem uso de bifosfonato oral. Os BFs orais demandam um período longo da terapia antes que o osso seja exposto; manifestam exposição óssea com menor frequência e os sintomas são menos intensos; há possibilidade de melhora e cicatrização do osso exposto após cessação da droga. Os BFs intravenosos possuem maior potência no osso, induzindo maior risco de desenvolver a osteonecrose, esse risco é diretamente proporcional ao tempo de uso do medicamento ⁴¹.

4.2.1.2 Enxerto ósseo em pacientes que fazem uso dos Bifosfonatos

O sucesso dos enxertos num leito comprometido pelo uso dos BFs se deve a três fatores:

a) O processo de necrose ocorre exclusivamente em tecido ósseo, uma vez que os tecidos moles da cavidade bucal não são afetados pela medicação, portanto, uma vez que o tecido necrótico é removido e substituído por tecido ósseo sadio, o tecido mole cicatrizava normalmente;

b) O tecido ósseo tanto da mandíbula quanto da maxila apresenta alta concentração de BFs em razão do processo crônico de inflamação e da intensa atividade de remodelação óssea pela presença dos dentes, o que não ocorre com o tecido ósseo do enxerto, minimizando riscos de necrose;

c) Os BFs atuam inibindo a ação osteoclástica e diminuindo a reabsorção óssea, porém a atividade dos osteoblastos não é afetada, proporcionando neoformação óssea e integração do enxerto ⁴².

4.2.1.3 Tratamento da osteonecrose dos maxilares

Em casos de exposição óssea, pequenas e indolores, bochechos com clorexidina 0,12% devem ser prescritos inicialmente. À presença de quadro algico e/ou evidencia clínica de infecção, terapia antibiótica sistêmica deve ser associada ao uso do colutório. Quando necessário, tratamento cirúrgico para desbridamento e remoção de sequestros ósseos infectados ou necróticos deve ser realizado. Em casos severos, com lesão de grande extensão, a ressecção de segmentos ósseos pode ser indicada. Para osteonecrose não há um tratamento específico, porém, a maioria dos autores apresentou tratamentos com antibioticoterapia sendo importante

associar tratamentos complementares como, por exemplo, laser terapia e oxigenação hiperbárica para obter um bom resultado final ¹⁰.

4.2.1.4 Descontinuação do Uso

Pacientes oncológicos beneficiam-se bastante dos efeitos terapêuticos dos BFs, pois eles controlam a dor óssea e a incidência de fraturas patológicas. A descontinuação de BFs intravenosos não oferece benefícios em curto prazo. Se as condições sistêmicas permitirem, a descontinuação em longo prazo de BFs intravenoso pode ser benéfica em estabilizar os sítios de osteonecrose, reduzindo o risco de desenvolvimento de novos sítios e os sintomas clínicos ⁴³.

A descontinuação da terapia dos BFs orais em pacientes com osteonecrose tem sido associada com uma melhora gradual da doença. A descontinuação do bifosfonato oral por 6 a 12 meses pode resultar em sequestro espontâneo ou em resolução após o desbridamento cirúrgico. Se as condições sistêmicas permitirem, a modificação ou a interrupção da terapia com BFs por via oral deve ser feita e consulta com o médico e paciente ⁴³.

4.3 Influência dos bifosfonatos na implantodontia

Nesta sessão serão discutidos os resultados dos artigos selecionados sobre a influência dos bifosfonatos na implantodontia. Ao todo foram selecionados 37 artigos sobre o tema, sendo 9 estudos clínicos, 1 estudo em animais, 1 estudo *in vitro*, 21 revisões de literatura e 5 relatos de caso.

A respeito da influência do uso de BFs na osseointegração dos implantes, dois estudos clínicos indicaram que o processo de osseointegração tende a ocorrer de forma similar aos pacientes que não fizeram uso de BFs, com taxas de sobrevivência do implante semelhantes ^{9,34}. Um estudo em animais apontou que o processo de osseointegração ocorreu de forma eficaz e com bom nível de mineralização apesar dos prejuízos à densidade do tecido ósseo neoformado ¹⁷. Um estudo *in vitro* indicou que o uso de BFs pode prejudicar a osseointegração dos implantes ao dificultar a adesão de osteoblastos à superfície de titânio do implante ⁴. Uma revisão apontou que ainda não há evidências conclusivas sobre a influência dos BFs na osseointegração de implantes dentários ²³.

No que se refere à incidência de efeitos colaterais e complicações associadas ao uso de bifosfonatos, foi possível observar que a ONMRM foi a complicação de maior relevância, sendo a mais citada pelos estudos avaliados. Quanto ao tempo para o surgimento das lesões, observou-se que a ONMRM se desenvolveu em média após de 6 a 12 meses de uso de BFs por via intravenosa e em 3 anos para usuários de BF por via oral ^{1,5,14,38}. Segundo um dos estudos selecionados, o uso de BFs orais em longo prazo (média de 26 meses) não foi associado a complicações ou ONMRM após a instalação de implantes ³³.

Observou-se que os biomarcadores s-CTX e s-OC podem ser usados como formas de diagnóstico para a ONMRM, pois os resultados desses marcadores tendem a se alterar em pacientes que possuem essa complicação ^{15,26,33}.

Os relatos de caso analisados apontaram que a suspensão do uso de BFs não ofereceu benefícios em curto prazo. Os tratamentos usados para o manejo dos pacientes com ONMRM incluíram o tratamento cirúrgico com desbridamento e descontaminação das lesões ⁸.

Segundo a maioria das revisões de literaturas avaliadas, o uso de BFs foi apontado como fator de risco para o desenvolvimento de ONMRM ^{1,12,13,20,21}. Também se observou que ainda não há evidências suficientes para o uso seguro dos BFs associados a cirurgias maxilo-faciais ^{10,20,24}. Uma revisão afirmou que a prevenção da ONMRM pode ser feita por meio do estabelecimento de um protocolo prévio à terapia com BFs ²². Três revisões apontaram que a instalação de implantes em pacientes que fazem uso de BFs possui bons índices de sucesso ^{3,23,27}.

O tratamento da ONMRM deve ser realizado de acordo com o grau de severidade das lesões, e pode envolver procedimentos cirúrgicos em casos mais graves, sendo indicado para casos mais leves procedimentos como bochecho com clorexidina ^{16,18}. Não houve resultados conclusivos para o tratamento com oxigenoterapia hiperbárica ²⁵.

Em geral, observamos que a instalação de implantes dentários em pacientes que fazem ou fizeram uso de BFs foi apontada como um fato de risco para ONMRM, sendo maior o risco quando o BFs foi administrado em via intravenosa ^{8,11,14,29,32,35,37}.

A exodontia, bem como a própria presença do implante no osso, também foram apontadas como fatores de risco para o desenvolvimento de ONMRM em pacientes que fizeram uso de BFs ^{2,21,28,34,38}.

6 CONCLUSÃO

Concluiu-se que pacientes que fizeram tratamento com BFs administrados por via intravenosa, apresentaram maior risco de desenvolver complicações. A instalação de implantes nestes pacientes é contra-indicada, devido ao alto risco de desenvolver osteonecrose. A instalação de implantes e a exodontia apontadas como fatores de risco para osteonecrose em pacientes que fizeram uso de BFs. A descontinuação do uso em pacientes que fizeram administração intravenosa não oferece benefícios em curto prazo. Já em pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais, a descontinuação do uso pode resultar em resolução após desbridamento cirúrgico. Se as condições sistêmicas permitirem, a interrupção deve ser feita sob avaliação e autorização médica. A literatura parece convergir para a influência negativa dos BFs em pacientes submetidos à instalação de implantes.

REFERÊNCIAS

- 1 LOPES-CEDRUM, J. L.; SANROMÁN, J. F.; GARCÍA, A.; PEÑARROCHA, M.; FEIJOO, J. F.; LIMERES, J.; DIZ, P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.51, n.8, p.874-879, 2013.
- 2 GIOVANNACCI, I.; MELETI, M.; MANFREDI, M.; MORTELLARO, C.; GRECO, L. A.; BONANINI, M.; VESCOVI, P. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis?. **J Craniofac Surg**, v.27, n.3, p.697-701, 2016.
- 3 SCHMITT, C. M.; BUCHBENDER, M.; LUTZ, R.; NEUKAM, F. W. Oral implant survival in patients with bisphosphonate (BP)/antiresorptive and radiation therapy and their impact on osteonecrosis of the jaws: a systematic review. **Eur J Oral Implantol**, v.11, n. 1, p. 93-111, 2018.
- 4 BASSO, F. G.; PANSANI, T. N.; CARDOSO, L. M.; HEBLING, J.; REAL, R. P. V.; COSTA, C.A.S. Influence of Bisphosphonates on the Behavior of Osteoblasts Seeded Onto Titanium Discs. **Braz Dent J**, v.31, n.3, p.304-309, 2020.
- 5 MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg**, v.61, n.9, p.1115-1117, 2003.
- 6 RUGGIERO, S. L.; MEHROTRA, B.; ROSENBERG, T. J.; ENGROFF, S. L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v.62,n.5, p.527-534, 2004.
- 7 MARX, R. E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v.63, n.11, p.1567-1575, 2005.
- 8 MATTIS , F.; GOMES, F. V.; MAYER, L. Perda tardia de implante dentário devido a osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos. **Revista da ACBO**, v.5, n.1, p. 1-17, 2016.
- 9 BELL, B. M.; BELL, R. E. Oral Biphosphonates and Dental Implants : A Retrospective Study. **J Oral Maxillofac Surg**, v.66, n.5, p.1022-1024, 2008.
- 10 CARVALHO, P. S. P.; SANTOS, H. K.; DUARTE, B. G.; CARVALHO, F. A.; DIAS-RIBEIRO, E.; ROCHA, J. F. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. **RFO UPF**, vol.15, n.2, pp. 183-189, 2010.

- 11 NETO, A. M.; GERZSON, A. S.; FETTER, E. P.; CORTEZ, A. L. V.; GIUDI, R. Bifosfonatos em Implantodontia. **Pro-Odonto Implante**, v.5, n.4, p.59-94, 2011.
- 12 SANTOS, P. S. S. Osteonecrose maxilofacial induzida por bifosfonatos em indivíduos com osteoporose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v.46, n.5, p.99-495, 2011.
- 13 MORAES, S. L. C.; AFONSO, A. M. P.; SANTOS, R. G.; MATTOS, R. P.; OLIVEIRA, M. T. F.; ZANETTA-BARBOAS, D. et al. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. **Rev. Bras. Odontol**, v.70, n.2, p.114-119, 2013.
- 14 TAM, Y.; KAR, K.; NOWZARI, H.; CHA, H. S.; AHN, K. M. Osteonecrosis of the jaw after implant surgery in patients treated with bisphosphonates -a presentation of six consecutive cases. **Clin Implant Dent Relat Res**, v.16, n.5, p751-761, 2014.
- 15 KWON, T. G.; LEE, C. O.; PARK, J. W.; CHOI, S. Y.; RIJAL, G.; SHIN, H. I. Osteonecrosis associatedd with dental implants in patients undergoing biphosphonate treatment. **Clin Oral Implants Res**, v.25, n.5, p.632-640, 2014.
- 16 RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEHROTRA, B.; et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. **J Oral Maxillofac Surg**, v.72, n.10, p.1938-1956, 2014.
- 17 VERZOLA, M. H. A. Efeito da administração de Alendronato, a longo prazo, sobre as propriedades mecânicas do tecido ósseo, sua reparação e mineralização ao redor de implantes osseointegráveis: estudo em ratas. **Tese** (Doutorado em Odontologia) Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Odontologia, Araraquara - SP. 2014
- 18 BORGES, O. M. Instalação de implantes em pacientes que fazem uso de Bifosfonatos. **Monografia** (Graduação em Odontologia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, 2015
- 19 LAIN, R.; AJWANI, S. Minor post-extraction complications other than BRONJ in older patients on oral bisphosphonates : a retrospective study. **Gerodontology**, v.34, n.2, p.171-179, 2017.
- 20 GUAZZO, R.; SBRICOLI, L.; RICCI, S.; BRESSAN, E.; PIATTELLI, A.; IACULLI, F. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Dental Implants Failures: A Systematic Review. **J Oral Implantol**, v.43, n.1, p.51-57, 2017.
- 21 RIGO, R. F; GOMES, F. V.; MAYER, L. Osteonecrose Perimplantar relacionada ao uso de Bifosfonatos: Revisão de Literatura. **Revista da ACBO**, v.6, n.1, p., 31-37, 2017.

- 22 LAVOUR, F. A. A. Osteonecrose associada ao uso de bifosfonato na Implantodontia. **Monografia**, FACSETE, Juazeiro do Norte –CE, 2018.
- 23 FARSOON, J. F. Bifosfonatos e sua Influência na pratica da odontologia. **Dissertação** (Mestrado em Odontologia), Universidade Fernando Pessoa - Faculdade Ciência da Saúde, Porto, 2016.
- 24 OLIVEIRA, G. M. B.; SÁ, H. C.; BEZERRA, L. S.; OLIVEIRA, L. L.; COUTO, M. P. F .A.; LINHARES, N. P. et al. O impacto dos bifosfonatos e seus efeitos negativos no osso alveolar de pacientes reabilitados pela implantodontia: revisão de literatura. **Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica**, [S.I.], v.3, n.1, 2017.
- 25 SOUZA, H. M. P. S. Osteonecrose em cirurgia de implantes dentários associada ao uso de bifosfonatos: revisão de literatura. **Monografia** (Graduação em Odontologia), Faculdade Maria Milza – Famam, Governador Mangabeira - BA, 2017.
- 26 BARBOSA, L. A .F. Bifosfonatos e sua importância na implantodontia. **Monografia** (Especialização em Implantontia). Faculdade Sete Lagoas – Facsete, São Paulo – SP, 2018.
- 27 MENDES, V. V. O impacto da terapia com bifosfonatos no desempenho de Implantes Dentários: Uma Overview da evidência de revisões sistemáticas. **Dissertação** (Mestrado em Odontologia), Universidade Federal Fluminense, Niterói – RJ, 2018.
- 28 CHIANESI, A .C .M.; MONTEIRO, C. A. A importância dos bifosfonatos na odontologia. **Monografia** (Graduação em Odontologia), Centro Universitário São Lucas, Porto Velho – RO, 2018.
- 29 STRAMANDINOLI-ZANICOTTI, R. T.; DELIBERADOR, T. M.; CANDIDO, B.; HURCZULACK, M. V.; SCHUSSEL, J. L.; TORRES-PEREIRA, C. et al. Implantes dentários em pacientes usuários de Bifosfonatos: o risco de osteonecrose perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. **RSBO**, v.15, n.1, p.50-9, 2018.
- 30 ESCOBEDO, M. F.; COBO, J. L.; JUNQUERA, S.; MILLA, J.; OLAY, S.; JUNQUERA, L. M. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg**, v.121, n.1, p.40-48, 2020.
- 31 GRANATE-MARQUES, A.; POLIS-YANES, C.; SEMINARIO-AMEZ, M.; JANÉ-SALAS, E.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: systematic review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.24, n.2, p.195-203, 2019.

- 32 RAWAL, S. Y.; HILAL, G. Osteonecrosis and spontaneous exfoliation of dental implants associated with oral bisphosphonate therapy: a case report. **Aust Dent J**, v.65, n.1, p.100-103, 2020.
- 33 FONSECA, V. et al. Clinical and Epidemiological investigation of dental implant installation in patients using biphosphonates: retrospective cross-sectional study. **Implantnews Perio**, v.4, n.1, p.77-83, 2019,
- 34 GONÇALVEZ, S. M.; PINHEIRO, J. C.; LEITE, R. B.; VAZ, M. M.; SILVA, G .G.; PAIVA, D. F. F. et al. Influência dos Bifosfonatos na Osseointegração dos implantes dentários. **Research Society and Development**, v.9., n.11, p.1-16, 2020.
- 35 MEDEIROS, I. L.; REBOUÇAS, S. C.; SOUZA J. R.; F. A.; ARAÚJO NETO, G. H.; PINHEIRO, S. S.; BARROSO, M. L. F. Implantes dentários e a osteonecrose dos maxilares associado ao bifosfonatos. **Research Society and Developemnt** , v.9, n.10,p.1-14 , 2020.
- 36 KIM, J. W.; BAIK, J.; JEON, J. H. Dental implant treatment after healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in the same region: a case report. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, v.42, n.3, p.157-61, 2016.
- 37 SALLES, K. O.; CONCEIÇÃO, L. S. A atuação do cirurgião dentista frente à osteonecroase dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: revisão de literatura. **J Business Techn**, v.14, n.2, p.99-110, 2020.
- 38 PICHARDO, S. E. C.; VAN DER HEE, J. G.; FIOCCO, M.; APPELMAN-DIJKSTRA, N. M.; VAN MERKESTEYN, J. P. R. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.58, n.7, p.771-776, 2020.
- 39 PEDROSA, C. M. M. F. Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos. **Dissertação** (Mestrado Integrado em Medicina). Universidade do Porto, Porto, 2010.
- 40 MENUCCI, A. N.; GERZSON, A. S.; FETTER, E. P.; CORTEZ, A. L.; GUID, R. Bifosfonatos na Implantodontia. **Pro-Odonto Implante**, 2011. 5(4):59-94.
- 41 ARRUDA, J. A. S. Osteonecrose de maxilares associada ao uso de Bifosfonatos. **Monografia** (Especialização em Implantontia). Faculdade Sete Lagoas – Facsete, São Paulo – SP, 2019.
- 42 ENGROFF, S. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction?. **J Oral Maxillofac Surg**, v.65, n.11, p.2374-2385, 2010.
- 43 MEHROTRA , B.; FANTASIA , J.; RUGGIERO, S. L. Outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw—Importance of staging and

management guidelines: A large single institutional update. **J Clinical Oncology**, 2008, 26 (15): 526-534.