

1 INTRODUÇÃO

Para termos sucesso na cirurgia de implante dentário, ou seja, osseointegração, o cirurgião dentista depende de vários fatores entre eles o bom estado de saúde do paciente visto que doenças dos mais diversos tipos podem atrapalhar o resultado cirúrgico e protético.

Essas doenças podem ser causadas por produtos químicos, por seres vivos, metabolismo, cutâneas, imunológicas, neurológicas, nutricionais e psicológicas.

A Farmacologia tem exercido um papel fundamental na Implantodontia moderna fazendo alcançar altos índices de sucesso. Ao longo do tempo o protocolo medicamentoso vem mudando, este trabalho visa comparar essas mudanças, avaliar seus efeitos, tentar encontrar a melhor efetividade e dosagem para o paciente.

Dentre as funções dos fármacos estão o controle do edema e dor, profilaxia antibiótica, controle de ansiedade, tratamento de doença peri-implantar, buscar uma condição cirúrgica ideal para o paciente tanto com doenças sistêmicas como para situações pré e pós-operatórias.

O fator principal que o profissional tem em mãos chama-se Anamnese, ela sendo bem executada auxiliará na prescrição correta do medicamento pré e pós cirúrgico sem contar se o paciente fizer uso de alguma substancia farmacológica a qual possa atrapalhar o processo de cicatrização e fixação do implante e também intercorrências durante o ato operatório. Faz parte também diagnóstico por imagens e por fim exames laboratoriais. Saindo desta parte técnica protocolar, entra a clínica onde um meio bucal o mais séptico possível é fator preponderante na diminuição da infecção. Assim o implantodontista terá condições de eleger o medicamento a ser usado em todos os períodos de tratamento sem trazer risco ao paciente. Os grupos medicamentosos mais usados na odontologia são: analgésico, anti-inflamatório, antibiótico e ansiolítico.

2 PROPOSIÇÃO

Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura quanto ao uso dos fármacos na Implantodontia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ANTIBIÓTICO, ANALGÉSICO E ANTI-INFLAMATÓRIO

Gynther *et al.* (1998) realizaram esse estudo com a finalidade de comparar a cirurgia de implante dental utilizando ou não à profilaxia antibiótica. Dois grupos de pacientes com maxila e mandíbula edêntula, ou ambas, foram tratadas. Um grupo com 147 pacientes (790 implantes) recebeu profilaxia com Fenoximetilpenicilina, 1g de antibiótico no pré-operatório uma hora e 1g no pós-operatório de oito em oito horas durante 10 dias. O outro grupo era formado por 132 pacientes (664 implantes), não foi prescrito nenhum tipo de antibiótico. Fazendo uma analogia entre os dois grupos não houve diferenças significativas em relação às infecções pós-operatórias precoces ou tardias, portando a profilaxia antibiótica para a cirurgia rotineira de implantes não ofereceu vantagem para o paciente.

Em 2004, o Conselho Científico da American Dental Association (ADA), desenvolveu este trabalho para fornecer aos profissionais da Odontologia, informações atualizadas sobre resistência bacteriana à antibióticos e considerações relacionadas ao uso clínico dos mesmos, visa também apresentar um conjunto de diretrizes clínicas, a qual auxilia o profissional considerar uso de drogas antibacterianas de pequeno espectro em infecções simples (Figura 2), para minimizar o distúrbio da microbiota normal e preservar o uso de drogas de amplo espectro para infecções mais complexas (Figura 1). No mundo inteiro, a bactéria *Staphylococcus aureus* está apresentando resistência importante frente a medicamentos muitos significativos como Vancomicina e Meticina. As etiologias da doença também estão mudando, em estudos estafilococcus em particular, *S. aureus* superam os *Streptococcus Viridans* como causa mais comum em endocardite infecciosa. A resistência entre as bactérias da microflora oral também está aumentando, praticamente todos os microrganismos orais testados apresentam diferentes graus de resistência a vários agentes antibacterianos.

AGENTE ANTIMICROBIANO DE AMPLO ESPECTRO		
NOME	CARACTERÍSTICAS	INDICAÇÕES
Amoxicilina (semi-sintética Penicilina)	- Bactericida - Ativo contra muitos organismos Gram - e Gram + - Não efetivo contra bactérias produtoras de beta-lactamase	- Comumente usado como antibiótico empírico para infecções orais, sinusite e infecções cutâneas - Usado como profilaxia antibiótica em pacientes de alto risco na prevenção de endocardite bacteriana e infecções em próteses articulares
Amoxicilina com ácido clavulânico	- Bactericida - Ativo contra um amplo espectro de organismos Gram - e Gram +, incluindo bactérias produtoras de beta-lactamase	- Usados no tratamento de sinusite e infecções orais e respiratórias
Ampicilina (Semi-sintética Penicilina)	- Bactericida - Ativo contra muitos organismos Gram - e Gram + - Não eficaz contra bactérias produtoras de beta-lactamase	- Comumente usado como antibiótico empírico para infecções orais, sinusites e infecções de pele - Usado como profilaxia antibiótica em pacientes de alto risco, incapazes de tomar medicamentos via oral para a prevenção tanto de endocardite bacteriana e infecção após cirurgia de próteses articulares
Cefadroxil (Primeira geração Cefalosporina)	- Bactericida - Ativo contra estreptococos beta-hemolíticos, estafilococos, Streptococcus pneumoniae	- Indicado no tratamento de infecções causadas por microorganismos suscetíveis - Usado como antibiótico profilático em pacientes de alto risco para prevenção de endocardite bacteriana e infecções após cirurgia de próteses articulares - O cuidado deve ser exercido quando prescrever cefalosporina para pacientes sensíveis à penicilina
Cefazolin (Primeira geração Cefalosporina)	- Bactericida - Ativo contra os estreptococos beta-hemolíticos do grupo A	- Usado para o tratamento de infecções respiratórias, urinárias, cutâneas e híbridas e para o tratamento de septicemia e endocardite - Usado como antibiótico profilático em pacientes de alto risco que são incapazes de tomar medicamentos orais para prevenir a endocardite bacteriana e as infecções após cirurgia de próteses articulares - Deve ter cuidado ao prescrever cefalosporinas para pacientes sensíveis à penicilina
Cefalexina (Primeira geração Cefalosporina)	- Bactericida - Ativo contra os estreptococos beta-hemolíticos, estafilococos	- Indicado para o tratamento de infecções causadas por microorganismos suscetíveis - Usado como antibiótico profilático em pacientes de alto risco para prevenção de endocardite bacteriana e infecções após cirurgia de próteses articulares - Deve-se ter cuidado ao prescrever cefalosporinas para pacientes sensíveis à penicilina
Cefradina (Primeira geração Cefalosporina)	- Bactericida - Ativo contra os estreptococos beta-hemolíticos do grupo A	- Usado como antibiótico profilático em pacientes de alto risco para prevenção de endocardite bacteriana e infecções após cirurgia de próteses articulares - Deve-se ter cuidado ao prescrever cefalosporinas para pacientes sensíveis à penicilina
Azitromicina (Macrolídeo)	- Bactericida - Ativo contra uma ampla variedade de organismos aeróbicos Gram - e Gram +	- Indicado para o tratamento de infecções de leve a moderada causadas por microorganismos suscetíveis - Usado como antibiótico profilático em pacientes de alto risco alérgicos a penicilina para prevenção de endocardite bacteriana
Claritromicina (Macrolídeo)	- Bactericida - Ativo contra um amplo espectro de organismos aeróbicos e anaeróbicos Gram - e Gram +	- Indicado para o tratamento de infecções de leve a moderada causadas por microorganismos suscetíveis - Usado como antibiótico profilático em pacientes de alto risco alérgicos a penicilina para prevenção de endocardite bacteriana
Eritromicina (Macrolídeo)	- Bacteriostático - Ativo contra bactéria Gram +, particularmente cocos Gram + Provê atividade limitada com bactéria Gram -	- Indicado para o tratamento de infecções de infecções do trato respiratório superior e inferior, infecções cutâneas e de tecidos moles de severidade leve a moderada - Alternativa à penicilina G e outras penicilinas para o tratamento de infecções cocos gram positivas em pacientes com hipersensibilidade a penicilinas - Usado como antibiótico profilático em pacientes de alto risco alérgicos a penicilina para prevenção de endocardite bacteriana
Tetraciclina (Doxiciclina, Minociclina)	- Bacteriostático - Ativo contra bactéria Gram + e Gram -, micoplasmas, infecções rickettsial e clamídia	- Indicado para o tratamento de periodontite e gengivite ulcerativa necrosante aguda

Figura 1 - Agente antimicrobiano de amplo espectro

AGENTE ANTIMICROBIANO DE PEQUENO ESPECTRO		
NOME	CARACTERÍSTICAS	INDICAÇÕES
Clindamicina	- Bactericida em maiores doses - Bacteriostático - Ativo contra alguns cocos aeróbios Gram + (S.aureus, S.epidermidis, streptococos e pneumococos), alguns bacilos anaeróbicos Gram -, muitos bacilos anaeróbicos Gram + não formadores de esporos, muitos cocos e clostridia anaeróbicos Gram +	- Contra microorganismos suscetíveis - Antibiótico profilático em pacientes alérgicos à Penicilina - Prevenção à endocardite bacteriana
Metronidazol	- Bactericida - Ativo contra a maioria dos cocos anaeróbios e bacilo Gram -, bacilos Gram + formadores de esporos	- Tratamento de periodontite - G.U.N.A.
Penicilina	- Bactericida - Inibidor da síntese da parede celular - Contra cocos Gram + - Contra bacilos Gram + e Gram - e espiroquetas	- Gengivostomatite ulcerativa - Tratamento profilático ou contínuo contra infecções estreptocócicas

Figura 2 - Agente antimicrobiano de pequeno espectro

Este aumento da resistência bacteriana é atribuído primeiramente a dois processos diferentes, primeiro a susceptibilidade reduzida que pode se desenvolver através de mutações genéticas a qual conferem espontaneamente um fenótipo recente resistente, alternativamente há a troca determinante entre microrganismos sensíveis e resistente da mesma espécie ou de diferentes espécies (ADA, 2004).

Ranieri, Bassi e Carvalho (2005) desenvolveram este estudo a fim de analisar a dor pós-instalação de implantes, através da Escala Analógica Visual (EVA), relacionando-se ao tempo pós-operatório e ao protocolo medicamentoso adotado. Foram realizados 58 implantes em 27 pacientes (15 do gênero feminino e 12 do gênero masculino), com anestesia local e tiveram duração de 45 a 120 minutos. O protocolo de terapêutica medicamentosa instituído foi de 1g de Amoxicilina uma hora antes de iniciar a intervenção, e no pós-operatório Amoxicilina 500mg, de 8/8 horas, durante sete dias; Celecoxib 200mg, de 12/12 horas, durante dois dias e Dipirona sódica 500mg; ou Paracetamol 750mg, ambos em caso de dor. Foi também indicado fisioterapia com gelo nas primeiras 24 horas e após 72 horas com calor. Os pacientes foram agrupados em implantes unitários ou múltiplos, considerando-se a maxila e mandíbula, de acordo com a figura 3. Somando-se 29 regiões, pois em dois pacientes foram realizados dois implantes unitários individuais em diferentes regiões. Utilizou-se para a graduação da dor, a Escala Visual Analógica (EVA), que consiste em uma reta horizontal de 10cm, com anotações de “sem dor” e “pior dor imaginável” em seus extremos (Figura 4). Para esta, os pacientes foram instruídos a

anotar a intensidade de sua dor, marcando a partir de três horas até 72 horas após o procedimento cirúrgico, de acordo com a dor correspondente. A idade média dos pacientes é de 30 anos, a presença de sintomatologia dolorosa foi maior até o período pós-operatório de 18 horas que acusou 51.86% de respostas afirmativas para a sintomatologia dolorosa, como apresenta a figura 3, devido a reação inflamatória que se instala em consequência da cirurgia. Foi possível observar que o grau de intensidade da dor reduziu à medida que o tempo passava devido a diminuição da reação inflamatória (Figuras 4 e 5), e resultando consequentemente em uma diminuição da ingestão de medicamento analgésico (Figura 6). O esquema terapêutico que inclui o uso de AINES(anti-flamatório não-esteroidais) seletivos e analgésico no controle da dor, em Implantodontia, é eficiente, a maior ocorrência da dor pós-operatória foi observada no período de três horas, decrescendo gradualmente nos períodos subsequentes.

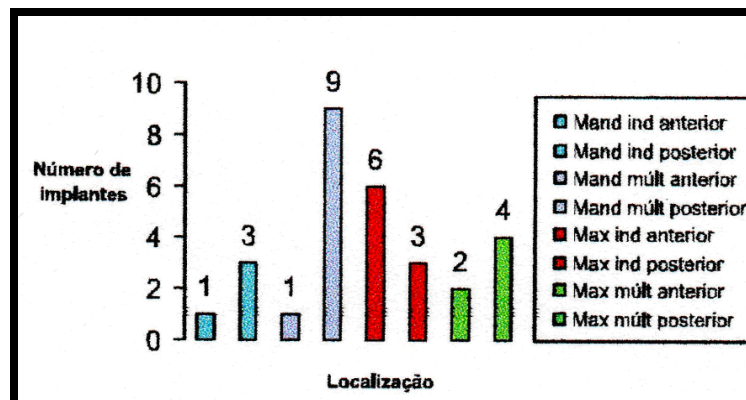


Figura 3 - Divisão dos pacientes quanto à localização e número de implantes

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3h	22,2	0	7,4	29,62	18,51	3,7	7,4	3,7	3,7	3,7	0
6h	25,9	0	25,9	22,2	11,11	3,7	7,4	0	3,7	0	0
9h	25,9	18,51	22,2	14,81	11,11	0	3,7	0	3,7	0	0
12h	44,44	18,51	14,81	11,11	3,7	7,4	0	0	0	0	0
18h	48,14	29,62	11,11	3,7	3,7	3,7	0	0	0	0	0
24h	74,07	14,81	0	7,4	0	3,7	0	0	0	0	0
36h	74,07	11,11	3,7	11,11	0	0	0	0	0	0	0
48h	77,77	11,11	0	11,11	0	0	0	0	0	0	0
60h	88,9	0	0	11,11	0	0	0	0	0	0	0
72h	88,9	0	3,7	7,4	0	0	0	0	0	0	0

Figura 4 - Representação da intensidade de dor pelo tempo (h)

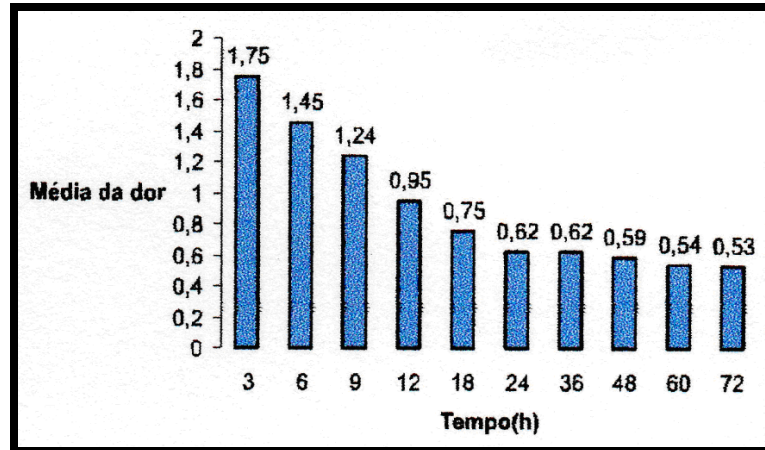


Figura 5 - Média ponderada da dor / tempo (h)

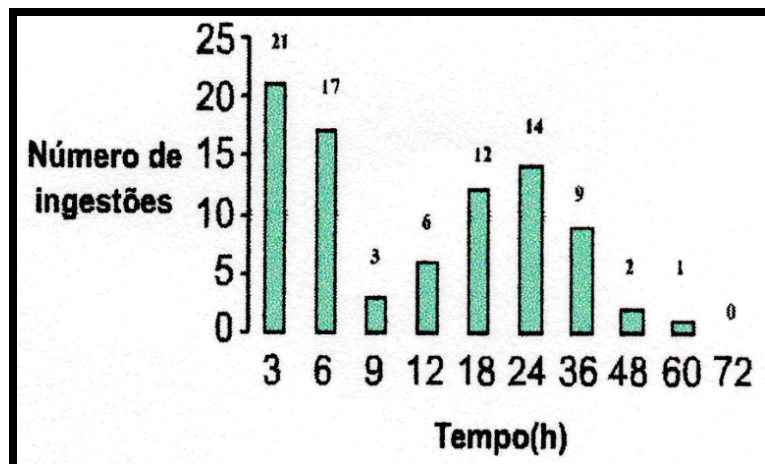


Figura 6 - Número de ingestões de medicamentos analgésico/horas

Brennan, Wynn e Miller (2007) em seus estudos concluíram que o uso de aspirina não interfere no procedimento odontológico pois somente aumenta o possível sangramento nas sondagens de bolsas periodontais. Somente em casos extremos deve-se interromper a prescrição pois a descontinuação deve ser limitada a três dias ou menos, uma vez que aumenta o risco de eventos trombóticos quando

a interrupção é entre quatro a 30 dias.

O uso crônico de AINES, inibidores seletivos de COX-2, influencia negativamente o metabolismo do tecido ósseo e sua formação ao redor de implantes. Há evidências de que a enzima COX-2 regula o processo de osteogênese (RIBEIRO *et al.*, 2007).

Bergamaschi *et al.* (2007) realizaram um estudo de interações medicamentosas com analgésicos e anti-inflamatórios os quais são usados na clínica odontológica frequentemente, paracetamol (acetaminofeno), dipirona, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES).

A) Interações com AINES:

- Os AINES diminuem a síntese de prostaglandina e tromboxanos e, com isso possíveis interações podem ocorrer com medicamentos que dependem de níveis séricos desses mediadores químicos;
- Fármacos anti-hipertensivos: os mais usados são captopril, enalapril, fosinopril e lisinopril esses medicamentos necessitam de prostaglandinas(PGs) renais para exercerem o seu mecanismo de ação, os AINES podem inibir a ação dos anti-hipertensivos, pois atrapalham a síntese de PGs;
- Lítio: Os sais de lítio servem para tratar desordens psiquiátricas, os AINES podem aumentar a concentração plasmática do lítio através da redução da taxa glomerular;
- Anticoagulantes: varfarina e heparina têm efeito aumentado, podendo aumentar o risco de hemorragia;
- Antimetabólicos: A interação do metotrexato com AINES pode reduzir a excreção renal e causar sua falência;
- Aspirina: Essa associação pode potencializar os efeitos irritantes sobre a mucosa gástrica e provocar a inibição da agregação plaquetária;
- Outros anti-inflamatórios não-esteroidais: Na odontologia geralmente a prescrição de AINE é de pouca duração, por isso o risco de causar prejuízo renal ao paciente é baixo.

B) Interações com paracetamol:

- O uso de paracetamol na odontologia é seguro quando utilizado na dosagem correta e em curto período de tempo; e se prescrito em doses elevadas (acima de 4g/dia) podem provocar nefropatia e hepatotoxicidade.

C) Interações com dipirona sódica:

- A ação do álcool é potencializada, pode reduzir a ação da ciclosporina, provocar aumento das reações adversas da clorpromazina.

D) Interações medicamentosas com antimicrobianos:

- O mecanismo de interação que ocorre com este grupo de fármacos estão relacionados com a competitividade destes pela ligação às proteínas plasmáticas(sendo os fármacos que apresentam alto grau de ligação os mais afetados) e a capacidade de alguns fármacos de inibir as enzimas do citocromo P450. A seguir, estão descritas as principais interações entre os fármacos utilizados rotineiramente pelos pacientes e os agentes antimicrobiano;
- Metronizadol com álcool: causa uma reação tipo dissulfiram que é caracterizada por sintomas como rubor, suor, palpitações, dispneia, hiperventilação, vômito e sonolência;
- Metronizadol com lítio: causa letargia, fraqueza muscular, tremores finos, disfunção renal e colapso circulatório;
- Eritromicina, claritromicina ou tetraciclina com digoxina ou digitoxina: promovem diminuição da microbiota intestinal, resultando em aumento dos níveis sanguíneos de digoxina tendo distúrbio da visão e arritmia cardíaca;
- Eritromicina ou claritromicina com cisaprida, midazolam ou triazolam: podem ocasionar arritmia ventricular severa e até fatal;
- Eritromicina ou tetraciclina com teofilina: aumento do tempo de meia vida

de eliminações e redução clearance renal da teofilina, elevando a concentração plasmática;

- Tetraciclina, amoxicilina e ampicilina com anticoagulantes orais: promovem aumento do tempo de protrombina e de sangramento;
- Antibióticos com contraceptivos orais: alguns podem diminuir a ação contraceptiva como tetraciclina, metronidazol, ampicilina e eritromicina;
- Antibióticos com anti-inflamatórios: não há muitos estudos em relação a interação desses dois fármacos;
- Penicilinas ou tetraciclinas com metotrexato(antimetabólito usado contra câncer e doenças autoimunes): essa associação deve ser evitada em pacientes com função renal diminuída;
- Clindamicina com gentamicina: pode haver comprometimento da função renal do paciente.

Diniz *et al.* (2009) em seus estudos, concluíram que argüir o paciente sobre o uso de medicamentos é conduta indispensável antes de qualquer procedimento ou prescrição farmacológica já que o uso crescente dos medicamentos torna impossível memorizar, catalogar ou mesmo reconhecer todas as interações significativas com os quais os cirurgiões-dentistas terá que se confrontar. A interação pode ser por sinergismo quando o efeito esperado de uma droga sofre potenciação ou adição em seu efeito, ou efeito por antagonismo quando a resposta terapêutica de um medicamento é reduzida ou neutralizada pela administração de outro. A interação medicamentosa representa uma reação entre duas ou mais drogas administradas simultaneamente a um paciente. Pode ocorrer de forma programada, quando prescrita com consciência do efeito esperado e pode também ser involuntária ou acidental. As interações das drogas são de dois tipos, o mais comum é a interação farmacocinética, o segundo é a interação farmacodinâmica.

Esposito *et al.* (2010) realizaram um trabalho que teve como objetivo avaliar a profilaxia antibiótica realizada em implantes dentários, 13 dentistas concordaram em participar, cada um esperou 50 pacientes. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro tomou 2g de amoxicilina uma hora antes da cirurgia, o segundo

tomou um comprimido placebo, eles foram avaliados em uma semana, duas semanas e quatro meses após a cirurgia. No resultado, dois dentistas não forneceram os dados. Dois não conseguiram incluir a quota acordada de pacientes e três tiveram que ser excluídos, 252 pacientes foram avaliados no grupo de antibióticos e 254 no grupo placebo. Em quatro meses, quatro próteses e sete implantes em cinco pacientes falharam no grupo de antibióticos versus dez próteses e treze implantes em 12 pacientes, no grupo placebo. Concluiu-se que não houve diferença estatisticamente significativa para as falhas de próteses e perdas de implante. Pacientes que realizaram exodontia e receberam implante tiveram um risco de falha aumentada em relação com os que receberam implantes tardios, ou seja sem realizar exodontia.

Ahmad *et al.* (2012) realizaram uma pesquisa sobre os efeitos dos antibióticos nos implantes dentários, há várias razões para o insucesso do tratamento entre elas a bacteremia, a profilaxia antibiótica é recomendada para pacientes de alto risco de infecção, imunodeficiente, risco de endocardite bacteriana. No entanto, em relação a paciente saudável essa prática na clínica de implante é controversa. Nessa pesquisa foram realizadas 11406 implantes, 92% foi o índice de sucesso quando não foi realizada a profilaxia antibiótica 96% quando a profilaxia antibiótica foi realizada no pré-cirúrgico, e 97% no pós-cirúrgico. Os resultados mostram uma taxa de sucesso acima de 90% quando os antibióticos são ou não usados nas cirurgias, assim nenhum benefício é visto pela profilaxia em pacientes com baixo risco de infecção.

Em seus estudos Rech e Battochio (2012) relataram que para obter sucesso no tratamento do peri-implantite é importante realizar a descontaminação da superfície do implante através do debridamento mecânico associado à antibioticoterapia local e sistêmica com as tetraciclina. O principal fator etiológico para o desenvolvimento do peri-implantite é a formação de uma camada de placa bacteriana (biofilme) sobre o implante. A colonização bacteriana de um implante bem-sucedido é semelhante a de um dente periodontalmente saudável, em adição, a colonização microbiana de implantes dentais apresentando peri-implantite é muito similar a da doença periodontal. Alguns patógenos que são encontrados tanto nas doenças peri-implantares e a periodontite são principalmente bactérias anaeróbias gram-negativas, ou seja, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. Por outro lado, em um dente humano com saúde, as bactérias presentes

são os cocos e os bastonetes gram-positivos facultativos. Quando a periimplantite está ativo em um implante, as bactérias relatadas por serem a causa da perda do osso periimplantar em falhas de osseointegração são as *Fusobacterium*, *Spirocheta*, *Actinobacillus actinomeycetemcomitans*, espécies de *Porphyromonas*, *gingivalis* e *Prevotella intermedia pigmentados por negro*, e *Campylobacter rectus*. O tratamento da peri-implantite é o debridamento mecânico e o uso de antibióticos sistêmicos antes e durante a doença, sendo três esquemas os mais recomendados. Clindamicina, 150 mg por via oral três vezes ao dia; amoxicilina com ou sem ácido clavulânico, 500 mg quatro vezes ao dia; hiclato de doxiciclina, 100 mg duas vezes ao dia por via oral, quando se optar por utilizar a amoxicilina, a edição de metronidazol é recomendada. Todos os regimes devem ser iniciados dois dias antes de iniciar o tratamento e continuar durante 10 dias. A utilização de hiclato de doxiciclina (Atridox) como antibiótico local mostrou ser eficaz quando associado ao debridamento mecânico, na redução dos níveis de profundidade de sondagem e nível de inserção. Sua apresentação comercial compõe duas seringas (seringa A contendo 450 mg de Atrigel e Seringa B contendo hiclato de doxiciclina na concentração de 42,5 mg) que são acopladas juntas, uma na outra, sendo então misturadas antes de serem utilizadas. A aplicação da droga é feita localmente dentro da bolsa periodontal, sendo liberado de forma controlada por um período de sete dias. O protocolo CIST (Terapia de Suporte Cumulativo e Interceptivo) consiste de quatro modalidades de tratamento: A = debridamento mecânico; B = Tratamento antisséptico; C= Terapia antibiótica; D = Cirurgia regenerativa ou ressectiva; Quando a profundidade de sondagem é menor ou igual a 3 mm e não há presença de placa e sangramento, não existe a necessidade de tratamento, porém se a placa e o sangramento forem presentes, se utiliza o protocolo A. O protocolo B indica o uso do digluconato de Clorexidina 0,2%, bochechos durante 30 segundos com 10 ml, irrigação com gel de clorexidina 0,2 % duas vezes ao dia, durante três a quatro semanas. Se a profundidade for maior ou igual a 4mm, sem perda óssea, utiliza-se o protocolo A + B. Já o protocolo C inclui terapia antibiótica sistêmica citada e a terapia local usada é a tetraciclina ou microesferas de minociclina. Quando a profundidade for maior ou igual a 5mm, com sangramento a sondagem e com perda óssea menor ou igual a 2mm se utiliza o protocolo A + B +C, e se perda óssea for maior que 2mm, o protocolo é A+B+C+D, sendo o protocolo D tratamento cirúrgico, utilizando para isso osso autógeno e barreiras de membrana. Um antimicrobiano local utilizado é as

esferas de minociclina, que é um antibiótico semi-sintético de amplo espectro, tendo sua atividade antimicrobiana baseada na inibição da síntese proteica. Constitui de 1mg de minociclina microencapsulada em 3mg de um polímero bioadesivo e bioabsorvível, sendo as microesferas inseridas subgengivalmente até alcançar a base da bolsa peri-implantar para ser aderida, o que pode alcançar uma concentração de 340ug/ml no fluido crevicular em 14 dias. Promovendo benefícios mais notáveis, a doxiciclina tem sido considerada o antimicrobiano de ação local mais efetivo por se manter no sítio subgengival por um período de dez dias. O ácido cítrico tem demonstrado ser eficaz em todos os tipos de superfícies de implantes, sendo aplicado por pelo menos 60 segundos, utilizando bolinhas de algodão. A clorexidina 0,2% demonstrou eficácia na remoção de bactéria e endotoxinas, especialmente no ataque ácido e superfícies jateadas, A clorexidina combinada com solução salina é aplicada com bolinhas de algodão, durante três minutos. Logo após, essa superfície é limpa com solução salina estéril enxaguando a clorexidina restante.

Barros *et al.* em 2014, avaliaram parâmetros clínicos pós-operatórios de pacientes submetidos a cirurgias de enxerto na maxila, foram realizadas 20 cirurgias de enxerto na maxilar, e de maneira aleatória foram prescritos dois esquemas terapêuticos de anti-inflamatório: 10 pacientes receberam o anti-inflamatório não esteroideal Nimesulida (grupo A) e 10 pacientes receberam o anti-inflamatório esteroideal Dexametaxona (grupo B). Os parâmetros clínicos foram avaliados no pós-operatório imediato (logo após a cirurgia e durante os primeiros quatro dias) e mediato (ao sétimo dia da cirurgia). A avaliação clínica verificou a presença de dor, edema, hematoma, e os efeitos adversos observados foram irritação gástrica, cefaléia, tontura, mal-estar geral, distúrbios visuais, reações alérgicas, diarreia, palpitações e inchaço pelo corpo. Os resultados clínicos e estatísticos dos parâmetros avaliados concluiu que o controle da dor e do edema pós-operatório foi semelhante nos grupos A e B, não apresentaram efeitos adversos significantes respectivamente, o uso dos anti-inflamatórios esteroideais e não esteroideais em cirurgias de enxerto na maxila, dentro do esquema farmacológico proposto, mostrou-se seguro, portanto, o cirurgião pode optar pelo esteroideal ou não esteroideal em procedimentos clínicos invasivos, sempre respeitando as contra – indicações referentes ao uso desses medicamentos.

Costa *et al.* (2015) realizaram um estudo apresentando uma revisão da

literatura relacionada à influência de fatores sistêmicos (diabetes, osteoporose, e hábito de fumar) e possíveis protocolos de tratamento na terapia com implantes dentários (Figura 7), concluiu que a interrupção do tabagismo e o uso de antibióticos sistêmicos pré e pós – operatórios parecem otimizar o tratamento com implantes em fumantes ativos (Figura 8), na diabetes mellitus, apenas pacientes bem controlados podem ser candidatos a receber tratamento com implantes (Figura 9), o uso de antibióticos sistêmicos e bochechos com clorexidina 0.12% no pré e pós-operatório tem se mostrando um método muito eficaz, a osteoporose e o uso de bisfosfonatos orais (Figura 10) também não representam uma contraindicação absoluta para cirurgia, sendo que o principal determinante para falhas no tratamento com implantes é a qualidade óssea local. A contraindicação absoluta está relacionada ao uso de bisfosfonatos intravenosos.

Hábito de fumar e tratamento com implantes dentários	
Interação biológica	Com fumo, a cicatrização está prejudicada, ocorre aumento da reabsorção óssea e a formação de novo osso reduzido
Associação com aumento de taxa de falha de implantes	Há forte evidência de associação
Há contradição ao tratamento com implantes?	Não há contraindicação, desde que seja esclarecido ao paciente os reais riscos
Recomendações gerais ao tratamento	Anamnese rigorosa, extrema antisepsia e técnicas cirúrgicas menos traumáticas
Exames pré-operatórios	Tomografia computadorizado
É recomendada a prescrição antibiótica pré e pós operatória?	Sim
É recomendado o uso do bochecho com clorexidina 0,12% no pré e pós operatório?	Sim
O Tratamento de superfície com HA* tem efeito positivo?	Sim
Outros Protocolos recomendados	Cessar o fumo pelo menos quatro semanas e três meses após a instalação dos implantes.

Figura 7 - Resumo da influência do hábito de fumar no tratamento com implantes dentários

Diabetes mellitus e tratamento com implantes dentários	
Interação biológica	Em diabéticos, a cicatrização está prejudicada pela hiperglicemia, Há também redução do turnover ósseo, complicações microvasculares e resposta inadequada á infecção
Associação com aumento de taxa de falha de implantes	Há fraca evidência de associação, com literatura controversa
Há contradição ao tratamento com implantes?	A contra-indicação é relativa, ou seja, apenas diabéticos bem controlados podem ser submetidos á cirurgia de implantes
Recomendações gerais ao tratamento	Anamnese rigorosa, extrema antissepsia e técnicas cirúrgicas menos traumáticas
Exames pré-operatórios	Tomografia computadorizada e hemoglobina glicada (HbA1c)
É recomendada a prescrição antibiótica pré e pós operatória?	Sim
É recomendado o uso do bochecho com clorexidina 0,12% no pré e pós operatório?	Sim
O Tratamento de superfície com HA* tem efeito positivo?	Sim

Figura 8 - Resumo da influência da diabetes mellitus nos tratamentos implantes dentários

Osteoporose e tratamento com implantes dentários	
Interação biológica	Em pacientes com osteoporose. Há diminuição da densidade óssea, o que pode reduzir a qualidade e a quantia óssea local. Mas, a osseointegração parece não ser afetada
Associação com aumento de taxa de falha de implantes	Há fraca evidência de associação, com literatura controversa
Há contradição ao tratamento com implantes?	A contra-indicação é relativa. Pacientes com boa qualidade óssea local são indicados. Pacientes que usam BPs* orais merecem maior atenção devido as possibilidades de perda óssea e necrose peri-implantar após tratamento.
Recomendações gerais ao tratamento	Anamnese rigorosa, extrema antissepsia e técnicas cirúrgicas menos traumáticas
Exames pré-operatórios	Tomografia computadorizada e DEXA
É recomendada a prescrição antibiótica pré e pós operatória?	Não há relatos na literatura de influência positivo
É recomendado o uso do bochecho com clorexidina 0,12% no pré e pós operatório?	Não há relatos na literatura de influência positivo
Outros Protocolos recomendados	Interromper BFs* orais três meses antes e três meses após a terapia de implantes em pacientes que usam BFs há mais de três anos.

Figura 9 - Resumo da influência da osteoporose no tratamento implantes dentários

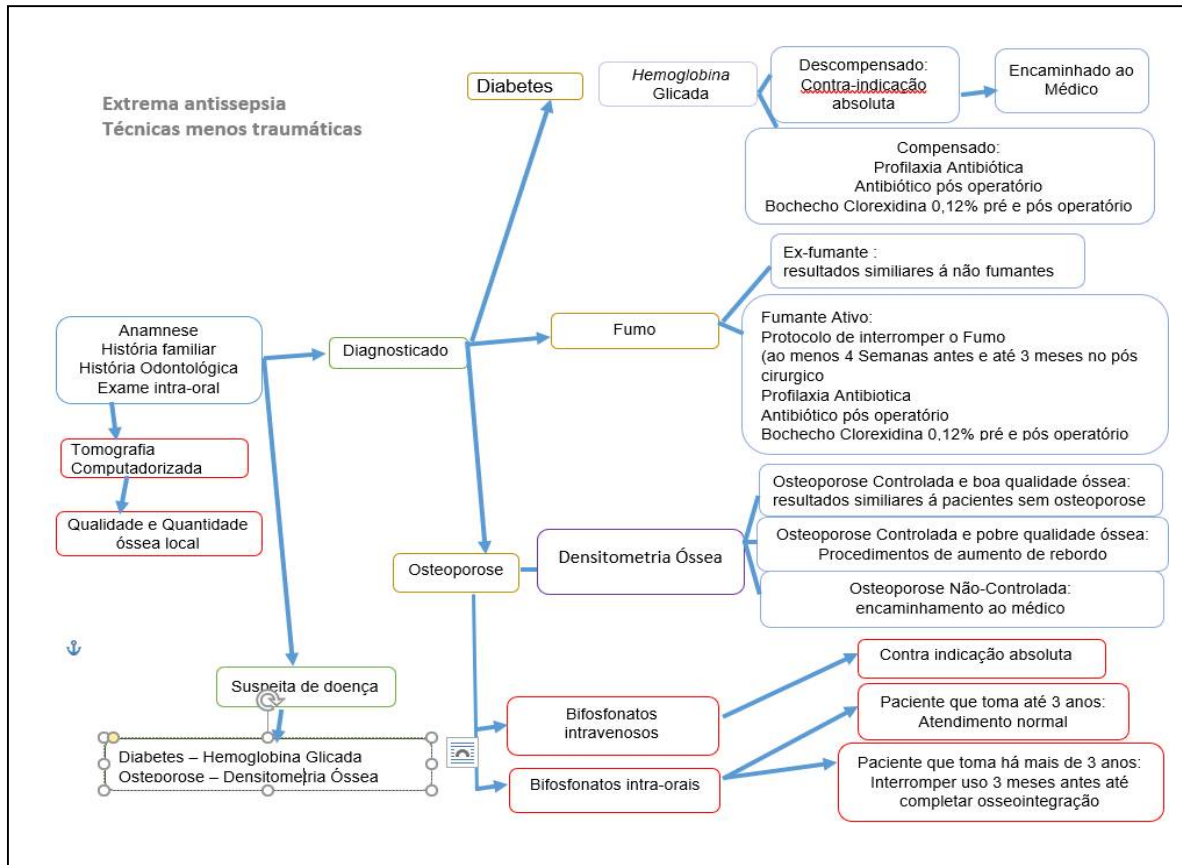


Figura 10 – Protocolo de atendimento de implantes dentários em pacientes com fatores sistêmicos envolvidos

Asenjo *et al.* (2015) realizaram um trabalho para estabelecer o uso de antibiótico na diminuição das infecções pós-operatórias e o não sucesso dos implantes. Além disso, não há consenso quanto ao regime de dosagem apropriado de antibiótico para prevenir a infecção nos implantes. Foram analisados 164 artigos, apenas 11 preencheram os critérios de seleção representando 9472 implantes colocados. O uso de antibiótico no pós-operatório mostrou ser bastante eficaz diminuindo o quadro de infecção.

Gomes *et al.* (2015) realizaram um estudo sobre o efeito de anti-inflamatório não esteroidal na osseointegração e se os pacientes que os utilizam continuamente podem receber implantes dentários com segurança. Concluiu-se que os inibidores da cox-1 não prejudicam a osseointegração mas os fármacos que inibem a cox-2 prejudicam o processo. O estudo mostrou que os inibidores de cox-2 são os depressores mais potentes da osseointegração no nível celular, revelou também que o uso contínuo de inibidores da cox-1 não prejudicam candidatos a implantes diferentemente da cox-2. Essa droga reduz a viabilidade e proliferação celular,

diminui a síntese de prostaglandina por fim atrapalhando a osseointegração.

Surapaneni *et al.* (2016) concluíram em seu trabalho que antes de qualquer ato cirúrgico odontológico um protocolo antibiótico deve ser prescrito a fim de evitar infecções e principalmente endocardite bacteriana já que pode ocorrer hemorragias. Sendo amoxicilina e penicilina como primeira linha de escolha devido sua maior absorção e nível sérico prolongado e se o paciente for alérgico o recomendado é o clindamicina como alternativa.

Ouanounou, Hassanpour e Glogauer (2016) concluíram que o mecanismo de osseointegração é semelhante ao remodelamento ósseo e a cicatrização, assim o uso crônico de medicamentos sistêmicos podem interferir o turnover e a cicatrização do osso resultando em perda prematura do implante. Essa pesquisa revisou a influência de vários agentes sobre a osseointegração, especificamente ciclosporina, glicocorticóides, álcool, inibidores seletivos da receptação da serotonina, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, bisfosfonatos e agentes quimioterapêuticos.

- Ciclosporina: é uma droga imunossupressora prescrita para prevenir rejeição de transplante e trata doenças imunológicas, tem efeito anti-anabolizante nos osteoblastos e suprime e inibe o papel dos linfócitos T na remodelação óssea. Estudos em animais mostraram que a administração da Ciclosporina aumentou a turnover ósseo resultando um desequilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação levando a osteopenia e perda óssea aumentada, aumento da fratura óssea e perda da mineralização nas ossos em geral;
- Glucocorticóides: são amplamente utilizados para reprimir a inflamação em doenças crônicas, asma, artrite reumatóide, doenças inflamatórias intestinais e doenças auto-imunes. A perda óssea é o efeito colateral mais comum e pode afetar a osseointegração. Estudos mostram que os glucocorticóides reduzem a formação óssea e aumentam a reabsorção. Além disso o uso contínuo é uma contra-indicação absoluta para realização de implante;
- Álcool: é uma das drogas mais utilizados no mundo, é um depressor do sistema central com ampla e prejudicial efeitos sistêmicos. Afeta sistema nervoso central, trato gastrointestinal, sistema imunológico, sistema

cardíaco e o fígado. O álcool também inibe a atividade das osteoclastos, reduz a qualidade dos ossos e atrasa a recuperação das fraturas. O consumo é um fator de risco para osteoporose, com redução na área cortical e volume trabecular. Um estudo recente que examinou o contato osso-implante, bem como sua formação periférica em coelhos com dieta alcoólica tinham significativamente menos densidade óssea e reduzido contato direto osso-implante;

- Inibidores seletivos de reabsorção de serotonina: causam depressão, desordem globalmente prevalente sendo uma doença mental complexa reduzindo a qualidade de vida, níveis baixos de serotonina têm sido implicados como causa principal. Especificamente, esses fármacos inibem a receptação de serotonina da fenda sináptica em terminais do nervo pré-sináptico, aumentando assim a concentração de serotonina na fenda sináptica e aumentando da neuro-transmissão da mesma. Os inibidores seletivos de reabsorção de serotonina estão ligados a perda óssea e fraturas, os receptores encontrados em osteócito, osteoblasto e osteoclasto podem ser atingidos pelos mesmos;
- Drogas anti-inflamatórias não esteroides: o mecanismo dos AINES é bem conhecido e tem sido associado à enzima ciclooxigenase (COX), especificamente eles impedem a conversão de ácido araquidônico em prostaglandina. As prostaglandinas desempenham um papel importante na cicatrização óssea, atividade osteoclástica, formação óssea e angiogênese. No entanto, informações conflitantes sobre o efeito desses medicamentos na remodelação óssea foram relatadas, vários estudos mostram que a cicatrização de fraturas ósseas é adiada quando se utiliza esse fármaco. Apesar da falta de consenso na literatura é de grande valia não prescrever AINES para tratamento de dor pós-operatória e edema após a colocação de implante;
- Agentes de quimioterapia: Tem atrasado a reparação óssea e o estado nutricional do paciente consequentemente atrapalhando a osseointegração e cura da fratura. Muitos fatores que afetam a cicatrização óssea podem afetar a osseointegração e portanto contribuem para a falha do implante.

Oki *et al.* (2016) realizaram este estudo para detectar o efeito do hormônio (PTH) paratireoide na estabilidade primária dos implantes dentários em coelhos. Dez coelhos fêmeas foram submetidos a ovariectomia e administrado glucocorticóide para induzir osteoporose. Um grupo (PTH) foi injetado subcutaneamente por quatro semanas hormônio paratireoide, e outro grupo (OP) recebeu injeções de soluções salinas por quatro semanas. Após o período de administração os implantes foram inseridos nas espíffises femorais distais de cada animal. Na colocação do implante, o torque de inserção (TI) e o quociente de estabilidade do implante (ISQ) foram medidos. O exame histológico revelou o osso trabecular recém formado em torno do encaixe do implante no grupo (PTH) mas não no (OP). No grupo (PTH) o valor médio do TI foi significativamente maior do que no grupo OP (29.8+6.2Ncm e 10.0+2.1 NCM, respectivamente. $P < 0.05$) O valor 15Q do grupo (PTH) foi superior do grupo (OP) (74.7+11.2 e 55.9+13.5, respectivamente; $P < 0.05$). A administração de hormônio paratireoide intermitente pode ser um tratamento eficaz para alcançar estabilidade primária em implantes dentários nos pacientes com osteoporose.

Segundo Sendik (2016), a sinvastatina apresentou efeitos positivos no processo de osseointegração em estudos *in vitro* e *in vivo*, revelou-se que as estatinas reduzem a atividade osteoclástica e ativam a diferenciação osteoblástica, aumentando a formação óssea, em particular elas aumentam a expressão da proteína morfogenética óssea -2 (BMP-2) e do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).

Amini, Soleimani e Alikhasi (2016) fizeram um estudo sobre o Ibuprofeno e Dexametasona administrado via oral preventivamente contra dor e inchaço após cirurgia de implante, sendo o foco principal comparar duas formas de tratamento pós implante dentário. Neste ensaio clínico controlado randomizado e duplo cego, um total de 39 implantes foram colocados em 31 pacientes. Os pacientes foram divididos em grupos de teste e controle, antes da cirurgia cada paciente do grupo controle recebeu 1g de amoxicilina e 400mgr de ibuprofeno e no grupo teste recebeu 1g de amoxicilina, 400 mgr de ibuprofeno e 0,5 de mgr de dexametasona. A prescrição de antibióticos, juntamente com analgésicos e anti-inflamatórios foram fornecidos para ambos os grupos, a dor foi medida usando escala analógica visual nos seguintes dias um, três e seis após a cirurgia. O inchaço foi avaliado por uma escala verbal depois de seis dias, o impacto dos seguintes fatores: gênero, idade,

duração de cirurgia, tipo e número de implante, na dor e edema foram medidos pela análise geral do modelo linear. A maioria dos pacientes em ambos os grupos relataram que a dor era leve, com intensidade de pico ocorrendo às 24 horas após a operação. Nenhuma diferença significativa foi observada em todos os grupos por um determinado período de tempo e inchaço também, portanto ambos os métodos são efetivos na redução da dor e edema.

3.2 ANESTÉSICO

Faraco *et al.* (2007) realizaram um estudo sobre os efeitos da Lidocaína e Epinefrina na pressão arterial e nos batimentos cardíacos durante a cirurgia de implantes dentários em indivíduos com pressão arterial normal entre 18 e 56 anos. P1, 15 minutos durante preparação do paciente (período controle) / P2, antes da anestesia; P3, imediatamente após a anestesia; P4, dois minutos após a anestesia; P5, durante a incisão e deslocamento; P6 durante a perfuração, P7, durante a colocação do implante; P8, durante a sutura; P9, na finalização; P10, 10 minutos após o término. As maiores variações foram no aumento da pressão sistólica de 2,29% durante a fase P2 e 2,55% durante a fase P5. Diminuição da pressão diastólica durante a fase P6 – 2,58% e aumento na P10 de 3,27%. As maiores alterações na frequência cardíaca ocorreram na fase P10 (-3,24%). Concluiu-se que não houve alterações nos parâmetros cardiocirculatórios analisados durante a cirurgia de implante dentário em indivíduos com pressão arterial normal anestesiados com 2% de lidocaína e 1:80000 de epinefrina.

Mélo em 2015, realizou um estudo para alertar os profissionais da Implantodontia sobre a alta incidência de hipertensão arterial (HTA) nos pacientes da terceira idade que se submeteram ao procedimento cirúrgico, considerando-se também os protocolos de carga imediata. Concluiu-se que é importante aferir a pressão arterial em curtos intervalos de tempo em procedimentos odontológicos em todos os pacientes, principalmente nos pacientes da terceira idade e com história pregressa de HTA. A prevenção da hipertensão arterial na fase pré-cirúrgica está em diminuir a ansiedade com o uso de medicamento com finalidade ansiolítica. A redução dos níveis de HTA se fará com o uso de um hipotensor como dose de

reforço e diminuição das doses de epinefrina relativo à classificação da HTA (Figuras 11, 12 e 13).

Sedação	Anestesia geral
Estado de inconsciência em 70%	Estado de inconsciência em 100%
Anestesia local é obrigatória em 100%	Anestesia local é essencial
A respiração é espontânea	A respiração é mantida por ventiladores
Limite de tempo da cirurgia: 3h30 a 4h	Ilimitado o tempo cirurgico
Menor controle da HTA	Maior controle da HTA
Menor controle da diurese	Total controle da diurese
Menor ónus (custo) operacional	Maior custo operacional

Figura 11 - Diferenças entre anestesia sedativa por via parenteral e anestesia geral em Odontologia

Lidocaína a 2% = 7 tubos 264 mg	Mepivacaína a 3% = 4,5 tubos 420 mg
Prilocaína a 3% = 6,5 tubos 360 mg	Articaína a 4% = 5,5 tubos 420 mg
Bupivacaína a 0,5% = 5,5 tubos 200 mg	

Figura 12 - Anestésicos locais e dosagens máximas

Diuréticos – para reduzir o volume sanguíneo pelo aumento da diurese: Lasix, comprimido de 50 mg; Diurétic, comprimidos de 25 e 50 mg; Hicroton, comprimido de 12,5 mg
Inibidor da angiotensina I (ECA) – atua na HTA renovascular: Enalapril, comprimidos de 5, 10 e 20 mg; Captopril, comprimidos de 12,5 e 50 mg; Pressat, comprimidos de 10 mg
Antagonista da angiotensina II – atua na HTA renovascular: Valsartana = Diovan, comprimidos de 80 e 160 mg; Losartana = Aradois, comprimidos de 50 mg; Telmisartana = Mic; Ardis, comprimidos de 40 e 50 mg
Bloqueador dos canais do cálcio – ação vasodilatadora das artérias coronárias e hipotensor arterial: Adalat, comprimidos de 10, 20 e 40 mg; Ancoron, comprimidos de 100 e 200 mg; Selozoc, comprimidos de 25, 50 e 100 mg
Bloqueador beta-adrenérgico – ações antiarrítmicas e hipotensor arterial: Propanolol, comprimidos de 10, 20 e 40 mg; Atenolol, comprimidos de 25, 50 e 100 mg; Seloken, comprimidos de 25,50 e 100 mg

Figura 13 - Sumário de medicamentos anti-hipertensivos

3.3 ANTI-SÉPTICOS

Soares *et al.* (2008) concluíram que o uso diário de colutórios para o controle químico do biofilme é questionável, sobretudo se o paciente for capaz de executar a escovação corretamente. No entanto indivíduos com incapacidade física ou destreza parecem se beneficiar dessa terapia. O agente fenólico triclosan apresenta bastantes qualidades favoráveis e efeitos colaterais mínimos. Durante o período pós-cirúrgico colutório contendo o agente farmacológico clorexidina (concentração de 0,12% ou 0,2%) apresenta indicação favorável por sua ação ser bactericida.

Piñeiro *et al.* (2010) realizaram um trabalho onde foram selecionados dois grupos, com profilaxia antibiótica através de clorexidina 0.2% e sem profilaxia sendo o grupo controle. A prevalência de bacteremia foi de 2% no começo. No grupo controle a prevalência da bacteremia foi de 6.7% em 30 s e 3.3% em 15 minutos a diferença foi estatisticamente insignificante uma em relação a outra. No grupo da clorexidina não houve culturas positivas a partir de amostras de sangue obtidas a 30 segundos e a 15 minutos. Concluiu-se que um implante instalado não acarreta uma infecção, o uso da profilaxia local para prevenção da endocardite bacteriana é questionável. Entretanto a eficácia não foi confirmada estatisticamente mas recomenda-se o uso de enxaguatórios 0.2% de clorexidina antes da cirurgia conforme norma da Sociedade britânica de Quimioterapia antimicrobiana.

Bhola *et al.* (2013) visaram detectar o efeito da clorexidina somado com o soro fisiológico sobre a superfície de titânio dos implantes dentários e próteses. A clorexidina tem efeito bactericida e é usado comumente em procedimentos odontológicos. Foi comprovado que o uso de clorexidina mais o soro fisiológico sobre a superfície do titânio ocorre a corrosão desse material, trazendo danos sistêmicos e local ao paciente.

Abraham *et al.* (2015) concluíram que a clorexidina tem ação antibacteriana, devido à ruptura que ela causa na membrana celular bacteriana através de suas moléculas aumentando a permeabilidade e resultando em lise celular. Ela pode ser bacteriostático ou bactericida dependendo da dose e está disponível em várias formulações. A clorexidina é de grande valor na prevenção e no tratamento da gengivite peri-implantar e no controle da microbiota oral do paciente através de

colutórios.

3.4 BISFOSFONATO

Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea por inibição osteoclástica, através da concentração seletiva na interface do osteoclasto ativo e a superfície de reabsorção óssea. No entanto, osteoclasto faz parte do ciclo de renovação óssea, os osteócitos tem uma vida útil de 150 dias, depois que há reabsorção da matriz mineral de osso e libertam a proteína morfogenética do mesmo, somando fatores de crescimento semelhantes a insulina induzem células. Troncos locais a se diferenciam em osteoblasto formando o osso. Esse ciclo é fundamental para manter o estoque ósseo. Se a função osteoclástica é muito prejudicada, morta e os osteócitos fragilizados não são substituídos e a rede capilar no osso não é mantida, resulta em necrose óssea avascular (CARTER, GOSS & DOECKE, 2005).

Em seus estudos, Lee *et al.* (2011) investigaram o efeito dos bisfosfonatos na superfície do implante nanotubular em ratos. Foram realizados 36 implantes divididos em três grupos: 1 - superfície sem tratamento, 2 - superfície anodizada e testada termicamente (AH) e 3, superfície anodizada, tratada termicamente e com bisfosfonato (AHB). Após dois e quatro semanas, os níveis de osseointegração dos implantes foram avaliados por um teste de torque de remoção e tomografia microcomputadorizada. O tecido ósseo peri-implante na região foi extraída e examinada pela expressão de colágeno tipo I e osteocalcina. O grupo 3 apresentou o maior torque de remoção em duas e quatro semanas (13.92 ± 1.51 Ncm e 18.10 ± 2.15 Ncm, respectivamente) seguido pelo grupo 2 (11.63 ± 1.58 Ncm e 14.80 ± 2.34 ncm 4 semanas) e finalmente grupo 1 (4.30 ± 0.76 Ncm 2 semanas e 6.20 ± 1.33 Ncm 4 semanas) com diferenças estatisticamente significativas entre o grupo 1 e os demais. As imagens também revelaram uma aparência mais densa em torno dos implantes do grupo 3 do que nos outros. Os níveis de colágeno tipo I e osteocalcina foram semelhantes nos grupos 1 e 2, porém no grupo 3 foi sensivelmente maior. Com isso, a osseointegração em implantes de titânio pode ser aumentada, reforçada com uma nanoestrutura tratada com oxidação anódica e tratamento térmico,

umentando a biocompatibilidade, promovendo a formação do osso e acelerando a osseointegração.

Chadha *et al.* (2013) concluíram que, o uso de bisfosfonato não é uma contra indicação absoluta para a colocação de implante dentário em comparação aos pacientes que não fazem uso dessa medicação. Em relação aos candidatos a implantes que fazem uso desse fármaco, deve-se levar em consideração: vias de administração oral por intravenosa, estado sistêmico, tempo de uso, tipo de medicação. Sendo que há uma maior probabilidade de desenvolver osteonecrose de mandíbula quem faz uso pela via intravenosa.

No ano de 2014, Conte Neto *et al.* avaliaram a influência do estresse crônico (Cs) na osseointegração do implante e também analisou se a terapia com Alendronato (ALN) poderia evitar esses efeitos negativos decorrido do estresse. Foram usados ratos divididos em quatro grupos iguais: Grupo 1, AL (ALN 1mg/kg/semana), grupo 2 ALS (ALN+Cs 1mg/kg/semana), grupo 03 CTL (solução salina fisiológica estéril), grupo 04 CTLS (solução salina fisiológica estéril + Cs), após 58 dias de terapia medicamentosa, os grupos 2 e 4 foram expostos ao estresse e, dois dias depois, todos os animais foram submetidos à instalação do implante tibial. Após 28 dias do procedimento cirúrgico os animais foram eutanasiados, observou-se que o grupo 4 apresentou comprometimento do metabolismo ósseo representado pelos níveis mais baixos de fosfato alcalino e valores de ocupação da fração da área óssea. Além disso, esses animais apresentaram uma proporção maior em lacunas de osteócito vazio. Em contraste, a terapia com Alendronato mostrou maior osseointegração e parâmetros de torque, independentemente da exposição ao estresse. A análise dos dados apresentados sugere que o Cs prejudica parcialmente a osseointegração dos implantes tibiais e que a terapia ALN é capaz de prevenir esses efeitos negativos.

Em 2014, Rasmusson e Abtahi publicou em seu estudo que a osteonecrose da mandíbula em pacientes tratados com bisfosfonato é uma complicação relativamente rara. Especulou-se que a medicação especialmente administrada pela via intravenosa e por um longo período de tempo poderia causar necrose estéril da mandíbula. Sendo que a lesão necrótica da mandíbula vem após a exposição do osso, como exemplo, extrações dentárias, já em casos de implante não necessariamente, pois o trabeculado ósseo não fica em contato com o meio. Uma

vez que a exposição ao ambiente bacteriano na cavidade oral parece essencial para o desenvolvimento de lesões necróticas, que a condição é, de fato, osteomielite crônica e deve ser tratada de acordo.

Moaddabi *et al.* (2015), revisaram artigos publicados sobre osseointegração de implantes dentários em pacientes que tomam bisfosfonatos orais, 66 artigos foram avaliados, mas aleatoriamente 04 artigos foram selecionados, sendo que 1470 pacientes fizeram uso oral do fármaco. A falta na osseointegração de implantes ou sua perda foi observada em 23 pacientes. O insucesso na integração entre osso e implante é aproximadamente um em 64 pacientes que tomam bisfosfonato, a osseointegração foi prejudicada em 1,44% dos pacientes que ingerem a medicação. Embora seja improvável falha na osseointegração de implantes nessas condições, o risco de falha deve ser tratado no planejamento e o cuidado para evitar possíveis complicações.

De Biasi *et al.* (2015) fizeram uma revisão para atualizar o conhecimento básico sobre medicações antiangiogênicas e antirreabsortivas, além dos bisfosfonatos, discutir condutas clínicas e protocolos de tratamento e gerenciamento da osteonecrose. O mecanismo de ação dos agentes antirreabsortivos como o inibidor Rankl (ligante do receptor ativador do fator nuclear Kapa B) – o denosumab – é um agente antirreabsorção que age como um anticorpo completamente humanizado e inibe a função do osteoclasto e, conseqüentemente, a reabsorção óssea. Quando o denosumab (Prolia; Amgen, Thousand Claks, CA) é administrado por via subcutânea a cada seis meses, há relevante diminuição das conseqüências de osteoporose, como fraturas de vértebras, ossos longos e bacia. O denosumab Xgeva (Amgen), administrado mensalmente é eficaz na diminuição dos problemas ósseos em pacientes com metástases de tumores sólidos. Essa terapia antirreabsortiva não é indicada para o tratamento do mieloma múltiplo. Os efeitos do denosumab sobre a remodelação óssea diminuem após seis meses da interrupção do uso do medicamento. Os inibidores da angiogênese tem como mecanismo de ação (sunitinib, sorafenib, bevacizumab, sirolimus) interferindo na formação de novos vasos sanguíneos, através da ligação a várias moléculas de sinalização, interrompendo a cascata de sinalização da angiogênese. São medicamentos eficazes no tratamento de tumores gastrointestinais, carcinomas de células renais, tumores neuroendócrinos e outras doenças malignas.

No ano de 2014, a AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) publicou um novo trabalho onde recomenda a mudança na nomenclatura Bronj (Bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaw) para MRONJ (Medication – related osteonecrosis of the jaw), devido ao número crescente de casos de osteonecrose dos maxilares associados a outros medicamentos antirreabsorptivos (denosumab) e antiangiogênicos. Os bisfosfonatos foram sintetizados no século 19 e inicialmente usados para propósitos industriais, o conhecimento de suas características biológicas foi relatado a partir de 1960 e, após 1989 passaram a ser utilizados nos tratamentos de disfunções ósseas. Atualmente, são usados com comprovada eficácia na prevenção e tratamento de várias patologias ósseas, como: doença de Paget, hipercalemia maligna, lesões osteolíticas decorrentes de mieloma múltiplo, fraturas patológicas, compressão de medula espinhal, osteoporose induzida por esteroides ou pós-menopausa e metástases ósseas associadas a tumores de tecido mole (mama, próstata ou pulmões). Sua composição química é responsável por sua ação diversificada: alguns possuem nitrogênio na sua fórmula (ácidos pamidrônico, zoledrônico, alendrônico, olpadrônico, ibandrônico e risedrônico), outros não (ácidos etidrônico, clodrônico e tiludrônico). Os agentes que não contêm nitrogênio na sua estrutura não causam osteonecrose. Os bisfosfonatos nitrogenados induzem o processo de apoptose e inibem a ação da farnesil difosfato-síntase, uma enzima necessária à síntese de lipídeos isoprenólicos, interrompendo a cadeia de ligações proteicas necessária para função osteoclástica. Quando apresentam nitrogênio na sua estrutura, os bisfosfonatos não são metabolizados e acumulam-se por longos períodos, sendo mais potentes do que os não nitrogenados. Duas vias de administração (oral, endovenosa) são amplamente conhecidas, e os efeitos secundários mais frequentes dos bisfosfonatos por via oral são: erosões orais, úlceras gástricas, esofagite e estenose esofágica. Entre os efeitos secundários da via endovenosa são: flebites, febrícula transitória, calafrios, síndrome pseudogripal nos primeiros dias pós-administração e insuficiência renal, caso a infusão seja muito rápida (RUGGIERO *et al.*, 2014).

4 DISCUSSÃO

Segundo Gynther *et al.* (1998), a profilaxia antibiótica para a cirurgia rotineira do implante não oferece vantagem para o paciente, Esposito *et al.* (2010) relatou que não há diferença significativa entre o uso ou não de antibióticos mas pacientes que realizam exodontia e recebem implantes tem maior chance à bacteremia do que os quais só realizam implantes.

Para Ahmad e Saad (2012) o uso de antibiótico em paciente saudável na clínica de implante é controversa mas indispensável em casos de alto risco de infecção, imunodeficiente, e risco de endocardite bacteriana, Costa *et al.* (2015) concluiu que a interrupção do tabagismo e o uso de antibióticos sistêmicos pré e pós-operatórios otimizam o tratamento em fumantes e com diabetes *mellitus*.

Asenjo *et al.* (2015) e Surapaneni *et al.* (2016), relataram que o uso de antibiótico no pós-operatório é bastante eficaz, diminuindo o quadro de infecção, e antes de qualquer ato cirúrgico odontológico um protocolo antibiótico deve ser prescrito sendo amoxicilina e penicilina as primeiras e depois clindomicina se o paciente for alérgico, concluíram respectivamente.

Em 2004, o Conselho Científico da American Dental Association (ADA), aconselhou o uso de drogas antibacterianas de pequenos espectros em infecções simples, para minimizar o distúrbio de microflora normal e preservar o uso de drogas de amplo espectro para infecções mais complexas.

Ribeiro *et al.* (2007); Bergamaschi *et al.* (2007); Gomes *et al.* (2015) e Ouanounou, Hassanpour e Glogauer (2016), concluíram que os AINES inibidores seletivos de COX-2 influenciam negativamente o metabolismo do tecido ósseo e sua formação ao redor de implantes.

Bergamaschi *et al.* (2007) concluíram que a administração de tetraciclina, ampicilina ou amoxicilina à pacientes que faziam uso de anticoagulantes orais promovem aumento do tempo de protrombina e de sangramento, devido ao antagonismo competitivo com a vitamina K. Diniz *et al.* (2009) relataram que tetraciclina interagindo com leite e derivados formam um quelato insolúvel na luz do trato gastrointestinal com cátions lácteos presentes e a penicilina interagindo com

anticoagulantes orais tem ação antiagregante plaquetária.

Faraco *et al.* (2007) e Mélo (2015), concluíram que não houve alterações nos parâmetros cardioculatórios durante a cirurgia de implante dentário em indivíduos com pressão arterial normal anestesiados com 2% de lidocaína e 1:80000 de epinefrina, é importante aferir a pressão arterial em curtos intervalos de tempo em procedimentos odontológicos. Em pacientes descompensados pode-se administrar alguns fármacos anti-hipertensivos como: diuréticos, inibidor da angiotensina I (ECA), antagonista da angiotensina II, bloqueador dos canais de cálcio e bloqueador beta-adrenérgico, concluíram respectivamente.

A clorexidina é de grande valor na prevenção e no tratamento da gengivite peri-implantar e no controle de microbiota oral através de colutórios, concluíram Soares *et al.* (2008); Piñeiro *et al.* (2010); Bhola *et al.* (2013) e Abraham *et al.* (2015).

Segundo Carter, Goss e Doecke (2005), os bisfosfonatos diminuem a reabsorção óssea por inibição osteoclástica, através da concentração seletiva na interface do osteolisto ativo e a superfície de reabsorção óssea se a função osteoclástica é muito prejudicada, morta e os osteócitos moribundos não são substituídos e a rede capilar o osso não é mantida, resulta em necrose óssea avascular porém Chadha *et al.* (2013) concluiu que o uso de bisfosfonato não é uma contra indicação absoluta para a colação de implante dentário, depende da via de administração, estudo sistêmico, tempo de uso e tipo de medicação.

Lee *et al.* (2011) afirmaram que a osseointegração em implantes de titânio pode ser aumentada com uma nanoestrutura tratada e oxidação anódica somado ao bisfosfonato, Conte Neto *et al.* (2014) concluíram que o estresse crônico prejudica parcialmente os implantes, porém a terapia com Alendronato é capaz de amenizar esse efeito negativo.

De Biasi *et al.* (2015), concluiu que os bisfosfonatos que não contém nitrogênio na sua estrutura não causam osteonecrose já Moaddabi *et al.* (2015) relatou que seja improvável falha na osseointegração pelo uso desse fármaco o risco de insucesso deve ser tratado no planejamento e cuidado para evitar possíveis complicações.

5 CONCLUSÕES

De acordo com as informações apresentadas pela presente Revisão, pode-se concluir que:

- A antibiótico terapia deve ser usada em pacientes com risco de infecção e sistêmico comprometidos;
- AINES - devem ser usados com cautela devido a muitos relatos de efeitos colaterais;
- Deve-se alertar pacientes que fazem uso de alendronato ao risco de necrose óssea;
- A anestesia local tem se mostrado segura em pacientes com pressão arterial normal;
- Arguir o paciente sobre o uso de medicamentos é conduta indispensável antes de qualquer procedimento ou prescrição farmacológica assim evitando interações indesejáveis;
- A clorexidina é forte aliado na redução dos microorganismos.

REFERÊNCIAS*

ABRAHAM, H.M.; PHILIP, J. M.; KRUPPA, J.; JAIN, A. R.; KRISHNAN, C. J. V. Use of chlorhexidine in implant dentistry. **Biomed Pharmacol J**, v. 8, p. 341-345, Oct 2015.

AHMAD, N.; SAAD, N. Effects of antibiotics on dental implants: a review. **J Clin Med Res**, v. 4, n. 1, p. 1-6, Feb 2012.

AMERICAN DENTAL ASSOCIATION. Combating antibiotic resistance. **Jada**, v. 135, n. 4, p. 484-487, 2004.

AMINI, F; SOLEIMANI, Y; ALIKHASI, M. Preemptive ibuprofen and orally administered dexamethasone for prevention of pain and swelling following implant surgery. **Regeneration, Reconstruction & Restoration**, v. 1, n. 2, p. 94-99, 2016.

ASENJO, L. C.; JOFRE, J.; CORTES, M.; MANTEROLA, C. *et al.* Use of antibiotics in dental implant surgery: a decision based on evidence from systematic review. **Int J Odontostomat**, v. 9, n. 1, p. 137-147, 2015.

BARROS, F. C.; QUEIROZ, A. C.; SCHWED, F. N. F.; BOVINO, E. E. Avaliação dos parâmetros clínicos pós-operatórios de pacientes submetidos a cirurgias de enxerto ósseo no maxilar sob o efeito de dois esquemas terapêuticos anti-inflamatórios: dexametasona e minesulida. **J Health Sci Inst**, v. 32, n. 4, p. 370-379, 2014.

BERGAMASCHI, C. C.; MONTAN, M. F.; COGO, K.; FRANCO, G. C. N.; GROppo, F. C.; VOLPATO, M. C.; *et al.* Interações medicamentosas. Analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). **Rev Cir Traumatol Buco-maxilo-fac**, v. 7, n. 2, p. 9-18, Abr/Jun 2007.

BHOLA, S. M.; KUNDU, S.; ALABBAS, F.; MISHRA, B.; OLSON, D. L. An electrochemical study on chlorhexidine gluconate addition to normal saline for oral implant applications. **Int J Electrochem Sci**, v. 8, p. 5172-5182, 2013.

BRENNAN, M.T.; WYNN, R. L.; MILLER, C. S. Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 104, n. 3, p. 316-323, Sep 2007.

CARTER, G.; GOSS, A. N.; DOECKE, C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. **Med J Aust**, v. 182, n. 8, p. 413-415, Apr 2005.

CHADHA, G. K.; AHMADIEH, A.; KUMAR, S.; SEDGHIZADEH, P. P. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. **J Oral Implantsol**, v. 39, n. 4, p. 510-520, Aug 2013.

* Conforme Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR 6023, 2002.

CONTE NETO, N.; DE ANDRADE, C. R.; SPOLIDORIO, L. C.; PLANETA, C. D. A. S.; CRUZ, F. C.; BASTOS, A. S.; *et al.* Effect of chronic stress and alendronate therapy on the osseointegration of titanium implants. **Clin Implant Dent Relat Res**, v. 16, n. 5, p. 762-771, Oct 2014.

COSTA, C. A.; OLIVEIRA, P. G. F. P.; TABA JUNIOR, M.; BASTOS, G. F. Protocolos terapêuticos complementares para candidatos aos implantes nos casos de pacientes com diabetes, osteoporose e hábito de fumar. **Implant News**, v. 12, n. 4, p. 453-460, 2015.

DE BIASI, M. U. R.; RAMALHO, P. R.; PITA, P. P. C.; JUGDAR, R. E.; KUSHIMA, S. S.; JAYME, S. J. Medicação antirreabsortiva e antiangiogênica na Odontologia: fatores de risco, tratamento da MRONJ e informações recentes. **ImplantNewsPerio**, v. 12, n. 4, p. 418-424, 2015.

DINIZ, M. F. M.; PEREIRA, G. A. S.; BARRETO, R. C.; VASCONCELOS, L. C. S.; VELOSO, D. J.; CUNHA, P. A. S. M.; *et al.* Principais drogas com as possíveis interações medicamentosas prescritas na clínica odontológica. **R Bras Ci Saúde**, v. 13, n. 1, p. 66-70, 2009.

ESPOSITO, M.; CANNIZZARO, G.; BOZZOLI, P.; CHECCHI, L.; FERRI, V.; LANDRIANI, S.; *et al.* Effectiveness of prophylactic antibiotics at placement of dental implants; a pragmatic multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. **Eur J Oral Implantol**, v. 3, n. 2, p. 135-143, 2010.

FARACO, F. N.; KAWAKAMI, P. Y.; MESTNIK, M. J.; FERRARI, D. S.; SHIBLI, J. A.. Effect of anesthetics containing lidocaine and epinephrine on cardiovascular changes during dental implant surgery. **J Oral Implantol**, v. 33, n. 2, p. 84-88, 2007.

GOMES, F. I. F.; ARAGÃO, M. G.; PINTO, P. T. V.; GONDIM, D. V.; BARROSO, F. C.; SILVA, A. A.; *et al.* Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration: a review. **J Oral Implantol**, v. 41, n. 2, p. 219-230, Apr 2015.

GYNTHER, G. W.; KÖNDELL, P. A.; MOBERG, L. E.; HEIMDAHL, A. Dental implant installation without antibiotic prophylaxis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 85, n. 5, p. 509-511, May 1998.

LEE, S. J.; OH, T. J.; BAE, T. S.; LEE, M. H.; SOH, Y.; KIM, B. I.; *et al.* Effect of bisphosphonates on anodized and ideat- treated titanium surfaces: an animal experimental study. **J Periodontology**, v. 812, n. 7, p 1035-1042, Jul 2011.

MELO, G. S. Avaliação e prevenção da hipertensão arterial por vasos construtores em Implantodontia – estudo clínico prospectivo. **Implant News**, v. 12, n. 1, p. 26-30, 2015.

MOADDABI, A.; SHARIATI, M.; MOADDABI, A. H.; SOLTANI, P. Osseointegration of dental implants in patients with oral bisphosphonate intake: a review. **J Craniomax Res**, v. 2, n. 12, p. 74-77, 2015.

OKI, Y.; DOI, K.; MAKIHARA, Y.; KUBO, T.; OUE, H.; TSUGA, K. Intermittent

administration of parathyroid hormone enhances primary stability of dental implants in a bone- reduced rabbit model. **J Oral Sci**, v. 58, n. 2, p. 241-246, 2016.

OUANOUNOU, A.; HASSANPOUR, S.; GLOGAUER, M. The influence of systemic medication on osseointegration of dental implants. **J Can Dent Assoc**, v. 82, p. g7, Apr 2016.

PIÑEIRO, A.; TOMÁS, I.; BLANCO, J.; ALVAREZ, M.; SEOANE, J.; DIZ, P. Bacteraemia following dental implants' placement. **Clin Oral Implants Res**, v. 21, n. 9, p. 913-918, Sep 2010.

RANIERI, A. L. P.; BASSI, A. P. F.; CARVALHO, P. S. P. Avaliação da dor pós-operatória em Implantodontia: estudo clínico. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 26, n. 2, p. 67-70, Jul-Dez 2005.

RASMUSSEN L.; ABTAHI, J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: Na Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. **International Journal of Dentistry**, V. 2014, artigo ID 471035, 9 páginas.

RECH, C. A.; BATTOCHIO, V. L. Diagnóstico e tratamento de peri-implantite. **Implant News**, v. 9, n. 4, p. 577-83, Jun 2012.

RIBEIRO, F. V.; NOCITI JÚNIOR, F. H.; SALLUM, E. A.; SALLUM, A. W.; TOLEDO, S.; CASATI, M. S. Papel dos Aines inibidores seletivos de cox-2 sobre o metabolismo e formação ósseos ao redor de implantes de titânico. Revisão de literatura. **R Periodontia**, v. 17, n. 3, p. 15-22, Set 2007.

RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R. AGHALOO, T.; MEHROTRA, B.; *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medicamentation-Related Osteonecrosis of the jaw – 2014 Update. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 72, p. 1938-1956, 2014.

SENDYK, D. I.; DEBONI, M. C. Z.; MICHELI, G.; PANNUTI, C. M.; CARVALHO, C. V.; ROVAI, E. S.; *et al.* O efeito da Sinvastatina na osseointegração. **In Perio**, v. 1, n. 3, p. 479-489, 2016

SOARES, A. P. F.; AZOUBEL, M. C. F.; BEZERRA, F. Terapia de suporte interceptativa e cumulativa em Implantodontia. **Innovations Implant Journal**, v. 3, n. 5, p. 54-60, Mai-Ago 2008.

SURAPANENI, H. *et al.* Antibiotics in dental implants: A review of literature. **J Pharm Biollied Sci**, v. 8, p. S28-31, Oct 2016.