

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

PAULO GOMES DE ARAUJO

BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA

SÃO PAULO

2018

PAULO GOMES DE ARAUJO

BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA

Monografia apresentada ao curso de
Especialização Lato Sensu da
Facsete, como requisito parcial para
obtenção do título de especialista em
Implantodontia.
Área de concentração: Implantodontia.
Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Balan.

SÃO PAULO

2018

Araujo, Paulo Gomes.

Bifosfonatos e sua relação com a implantodontia / Paulo Gomes de Araujo. – 2018.

31 fl. ; il.

Orientador: Dario Paterno Junior.

Monografia (Especialização) – Faculdade Sete Lagoas, 2018.

1. Bifosfonatos 2. Osseointegração.

I. Título

II. Rodrigo Balan.

Monografia intitulada “ Bifosfonatos e sua relação com a implantodontia ” de autoria do aluno Paulo Gomes de Araujo, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Rodrigo Balan – NEO – NÚCLEO DE ESTUDOS ODONTOLÓGICOS (SÃO PAULO)

Prof.(a)

Prof.(a)

SÃO PAULO, 14 DE MAIO DE 2018.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador professor

Doutor **RODRIGO BALAN**

pelo apoio, paciência e compreensão.

A todos os professores de Implantodontia do NEO ,
que sempre com muita paciência e dedicação me
ajudaram a enxergar o caminho.

RESUMO

A terapêutica com bifosfonatos foi introduzida na prática médica como um tratamento para patologias de alto índice de reabsorção óssea, e, desde que foi introduzido, eles têm sido cada vez mais utilizados. Os bifosfonatos são análogos sintéticos e estáveis do pirofosfato, ligam-se seletivamente a zonas ativas de reabsorção óssea e diminuem a atividade osteoclástica. Pelo fato dos bifosfonatos serem uma classe de medicamentos que interagem no remodelamento ósseo, o uso prolongado desses fármacos pode levar ao comprometimento da qualidade óssea normal por excesso da supressão da reparação óssea.

A reabilitação de pacientes com implantes dentários vem se tornando uma realidade cada vez mais rotineira nos consultórios odontológicos. Poucas são suas contra indicações, entretanto, o grupo de pacientes que faz uso de bifosfonatos, podem apresentar uma reação adversa indesejável chamada de osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB). A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos é uma entidade clínica caracterizada por uma região de osso exposto necrótico, na área maxilofacial, que persiste sem cicatrização em pacientes que fizeram o uso do medicamento.

Este trabalho tem por objetivo alertar os implantodontistas da possível ocorrência da osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos, após a instalação de implantes.

Palavras-chave: Bifosfonatos. Osteonecrose. Implantes. Reabsorção. Maxilofacial.

ABSTRACT

Bisphosphonate therapy has been introduced into medical practice as a treatment for conditions of high bone resorption, and since its introduction, they have been increasingly used. Bisphosphonates are synthetic and stable pyrophosphate analogs, selectively bind to active zones of bone resorption and decrease osteoclastic activity. Because bisphosphonates are a class of drugs that interact in bone remodeling, prolonged use of these drugs may lead to impairment of normal bone quality by excess bone repair suppression.

The rehabilitation of patients with dental implants has become an increasingly routine reality in dentistry. There are few contraindications; however, the group of patients taking bisphosphonates may present with an undesirable adverse reaction called osteonecrosis associated with bisphosphonates (OAB). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates is a clinical entity characterized by a region of exposed necrotic bone in the maxillofacial area, which persists without scarring in patients who have used the drug.

This study aims to alert the implantodontists to the possible occurrence of osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates, after the implant installation.

Key words: Bisphosphonates. Osteonecrosis. Implants. Reabsorption. Maxillofacial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Osteonecrose relacionada ao uso de Bifosfonatos.....	17
Figura 2 – Implantes em maxila.....	21
Figura 3 – Caso clínico relacionando BF e implantes.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estágios, descrição clinica e tratamento da OMAB.....	22
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BF's – Bifosfonatos

ONMAB – Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos

PPI – Pirofosfato Inorgânico

CTX – C-telopeptídeo

OAB – Osteonecrose associada aos bifosfonatos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. PROPOSIÇÃO	13
3. REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 Tecido Ósseo.....	14
3.2 Bifosfonatos	15
3.3 Mecanismo de ação.....	18
3.4 Tipos de bifosfonatos.....	19
3.5 Tratamento.....	20
3.6 Implantes e bifosfonatos.....	22
4. DISCUSSÃO	25
5. CONCLUSÃO	27
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são análogos sintéticos e estáveis do pirofosfato. Ligam-se seletivamente a zonas ativas de reabsorção óssea e diminuem a atividade osteoclástica. Devido a este mecanismo de ação, usam-se no tratamento de doenças metabólicas do tecido ósseo associadas a uma atividade de reabsorção óssea elevada. Os BFs de administração oral (etidronato, tiludronato, alendronato, risendronato, ibandronato) têm como principal indicação o tratamento da osteoporose, sendo também utilizados em outras situações clínicas menos comuns, como a doença de Paget e a osteogênese imperfeita da infância. Os BFs de administração intravenosa (ibandronato, pamidronato, zolendronato) utilizam-se em pacientes oncológicos que apresentam hipercalcemia maligna moderada a grave, bem como nas metástases ósseas osteolíticas associadas a qualquer tumor sólido, em conjunto com fármacos anti-neoplásicos. (Bartl R FB, Von Tresckow E, Bartl C, 2007).

Atualmente, são fármacos de primeira linha e, portanto, usados de forma rotineira no tratamento da osteoporose, sendo que mais de dois milhões de pessoas em todo o mundo encontram-se medicados com bisfosfonatos. (Dannemann C et al, 2007).

Devido ao fato de não serem metabolizados no organismo humano, a sua concentração em nível ósseo é mantida por longos períodos de tempo interrompendo a reabsorção óssea e diminuindo o turnover ósseo. Os BFs inibem eficazmente a reabsorção óssea em casos de elevado turnover ósseo. No entanto, a reabsorção óssea é parte integrante de um equilíbrio vital (reabsorção/aposição) necessário ao correto metabolismo do osso. Desta forma, nos indivíduos em tratamento com BFs o tecido ósseo apresenta uma deficiente capacidade de reparação dos microdanos a que vai sendo sujeito (Bagan J et al, 2009; Bartl RFB; Ruggiero SL, Mehrotra B, 2009).

Durante a reabsorção óssea, os BFs são liberados do osso e podem ser reincorporados em osso recentemente formado ou fagocitados por osteoclastos. Dentro dos osteoclastos os BFs causam mudanças no citoesqueleto, o que resulta

na perda da capacidade de reabsorver osso. Entretanto, após a administração em longo prazo, a incapacidade dos osteoclastos na reabsorção óssea faz com que os osteoblastos e os osteócitos morram, deixando uma matriz acelular no osso. A consequência disso é a degeneração dos capilares, necrose óssea e alta susceptibilidade a fraturas. (McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA, 2007; Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO, 2008).

Em 2003, com o surgimento do primeiro relato de exposição dolorosa do osso na mandíbula e maxila de pacientes que receberam o pamidronato e zoledronato, tornou-se evidente a preocupação dos cirurgiões dentistas em adquirir maiores esclarecimentos sobre a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos. (Marx RE, 2003).

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

2. PROPOSIÇÃO

Os bisfosfonatos têm sido cada vez mais utilizados para uma variedade de distúrbios ósseos, e a implantodontia crescendo cada vez mais. Porém, o uso de bisfosfonatos é uma contra-indicação para colocação de implantes dentários, onde pode ser observado osteonecrose dos maxilares. Esta revisão de literatura visa estudar e identificar possíveis complicações que podem ocorrer em pacientes que tem indicação de serem reabilitados com implantes osseointegrados e que fazem ou fizeram o uso de alguma medicação da classe dos bifosfonatos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 TECIDO ÓSSEO

Sistemicamente, a função das células ósseas é alterada principalmente pelos hormônios reguladores do metabolismo de cálcio: PTH, vitamina D e calcitonina. Entretanto, existem outros hormônios que também interferem no metabolismo ósseo, entre eles: GH, glicocorticóides, hormônios tireoidianos e sexuais. (CANALIS; 1983).

Os ossos são um tecido metabolicamente ativo que sofre um processo contínuo de renovação e remodelação. Esta atividade é consequência, em sua maior parte, da atividade de dois tipos celulares principais, característicos do tecido ósseo: os osteoblastos e os osteoclastos. Um terceiro tipo celular, os osteócitos, derivados dos osteoblastos, são metabolicamente menos ativos, e sua função menos conhecida. O processo de remodelação óssea se desenvolve com base em dois processos antagônicos mas acoplados: a formação e a reabsorção ósseas. O acoplamento dos dois processos permite a renovação e remodelação ósseas e é mantido a longo prazo por um complexo sistema de controle que inclui hormônios, fatores físicos e fatores humorais locais. Uma série de condições como idade, doenças ósteo-metabólicas, mobilidade diminuída, ação de algumas drogas, etc., podem alterar este equilíbrio entre formação e reabsorção, levando ao predomínio de um sobre o outro. (Vieira, 1999).

A remodelação óssea pode ser dividida em cinco fases: repouso, ativação, reabsorção, formação e mineralização. Na primeira fase, o osso se encontra em repouso e os fatores que iniciam o processo de remodelação permanecem desconhecidos. Na segunda fase, os primeiros fenômenos que ocorrem é a ativação da superfície do osso antes da reabsorção, por meio da retração das células de revestimento do osso (osteoblastos maduros alongados, existentes na superfície endosteal) e a digestão da membrana endosteal pela ação da colagenase. Uma vez exposta, a superfície mineralizada atrai os osteoclastos circulantes provenientes dos vasos próximos. Na fase de reabsorção, os osteoclastos iniciam a dissolução da matriz óssea e a decomposição da matriz osteóide. Esse processo é terminado pelos macrófagos e permite a liberação de fatores de crescimento

contidos na matriz. Na fase de formação ocorre simultaneamente, nas áreas de reabsorção, o agrupamento de pré-osteoblastos atraídos pelos fatores de crescimento liberados da matriz que atuam como agentes quimiotáticos e ainda estimulantes para sua proliferação. Os pré-osteoblastos produzem uma substância a qual o novo tecido vai aderir e expressam proteínas morfogênicas ósseas (BMP) responsáveis pela diferenciação. Poucos dias depois, os osteoblastos já diferenciados sintetizam o material osteóide que preenche as áreas perfuradas. A fase de mineralização começa 30 dias após a deposição do osteóide pelos osteoblastos, terminando em 90 dias no osso trabecular e em 130 dias no osso cortical. Após todo esse processo inicia-se novamente a fase de repouso. (Fernandes et al, 2005).

3.2 BISFOSFONATOS

Os BFs possuem alta afinidade pelos tecidos mineralizados e atuam em sítios de grande formação e reabsorção óssea. Em virtudes destas características iniciou-se o estudo do emprego desses medicamentos no tratamento de patologias ósseas. (Rodan GA, Fleisch HÁ; 1996; Castro LF, Silva ATA, Chung MC; 2004).

Na célula, os BFs atuam diretamente nos osteoclastos diminuindo o seu tempo de vida e inibindo a sua atividade na superfície óssea. Em nível molecular, os BFs atuam ligando-se com o receptor de superfície dos osteoclastos ou a uma enzima intracelular. (Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ; 2004).

Os BFs nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato e pamidronato) atingem uma máxima concentração na matriz óssea e possuem uma meia-vida longa que varia de meses a anos. (Chagon GE et al; 2006).

Quando possível, deve-se evitar extrações, bem como toda a cirurgia oral eletiva em pacientes sob uso de BFs, incluindo instalação de implantes endósseo; ou o tratamento deveria ser realizado bem antes de começar o tratamento com BFs. (Scully C, Madrid C, Bagan J; 2006).

As causas da ONMAB ainda são obscuras, mas parecem advir de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção,

hipovascularização e o uso do BFs. Estes fármacos apresentam dosagens e potências variadas, as quais são diretamente proporcionais ao risco de ONAB. A administração por via parenteral parece estar associada a um expressivo número de casos de osteonecrose dos maxilares, ao passo que, apenas a uma pequena parcela foi atribuída ao uso destes medicamentos por via oral. (Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS; 2006).

A grande maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares ocorreu nos pacientes tratados com zoledronato ou pamidronato de forma endovenosa. O alendronato, risedronato e ibandronato de sódio são os BFs nitrogenados mais utilizados no tratamento da osteoporose e são administrados, geralmente, por via oral. O uso concomitante com drogas como os corticoesteróides, imunossupressores, quimioterápicos parece ter relação com o aparecimento da ONAB. (Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS; 2006; Scully C, Madrid C, Bagan J; 2006; Favus MJ; 2007; Khamaisi M, Regev E, Yarom N; 2007; Sarasquete ME et al; 2009).

Atualmente estão disponíveis no mercado BFs de administração intravenosa e oral. Os BFs orais são os primeiros a serem utilizados no tratamento da osteoporose, contudo existem outras indicações menos frequentes como: a doença de Paget e a osteogenesis imperfeita. Os BFs intravenosos (IV) estão indicados para o tratamento da hipercalcemia associada ao mieloma múltiplo e a tumores sólidos com metastização óssea (câncer de mama, próstata e pulmão). Apesar de não ter sido demonstrado um aumento da sobrevida, os BFs melhoram significativamente a qualidade de vida em doentes com neoplasias malignas avançadas com envolvimento no sistema esquelético. (American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons; 2007).

Os BFs, em geral, são bem tolerados. Os efeitos adversos, quando presentes, consistem de altos níveis de creatinina, fadiga, artralgia, náuseas, insuficiência renal, hipocalcemia, aumento da dor óssea e osteonecrose avascular da mandíbula. (Escobar López EA et al; 2007).

A via de administração dos BFs pode ser por oral ou intravenosa, sendo bem distribuído pelo plasma e, em parte (50%), absorvido pelo osso, sendo o restante excretado sem modificação pelos rins. (Dannemann C et al; 2007).

Os BFs acumulam-se por longos períodos dentro da matriz do osso. Dependendo da duração, tratamento e tipo de BFs prescrito, esse medicamento pode manter-se por anos no organismo. (Graham R, Russel G; 2007).

Define-se a ONMAB como presença de osso exposto não cicatrizado, na maxila ou na mandíbula, que persista por 8 (oito) semanas em pacientes que tenham feito uso sistêmico de BFs e que não tenham recebido previamente radioterapia na área. (American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons; 2007).

A osteonecrose pode se mostrar assintomática por semanas, meses e anos, mas pode resultar em dor ou exposição do osso mandibular ou maxilar, quando localizadas nas proximidades de lesões ulceradas ou infectadas. Vários sinais e sintomas precedem suas manifestações clínicas, destacando-se dor, mobilidade dentária, edema na mucosa, eritema, ulceração e, quando envolve a maxila, há presença de sinusite crônica. Pode ocorrer espontaneamente ou numa região prévia a cirurgias dentárias. (Harper RP, Fung E; 2007), (Ruggiero SL, Mehrotra B; 2009).



Fig. 1 - Osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos. Região retromadibular esquerda. (Fonte: PASSERI.; L, BERTOLO.; M, ABUABARA.; A. 2011).

Os BFs são classificados em nitrogenados e não-nitrogenados. Os BFs não-nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato) são drogas menos potentes e configuram a 1ª geração dos bifosfonatos. (Montoya-Carralero JM et al; 2010).

3.3 MECANISMO DE AÇÃO

As vias de administração dos BF's pode se dar por duas formas: por via oral; no qual geralmente é utilizado para doenças em que exista lise óssea, como a osteoporose; ou por via endovenosa, normalmente para estabilizar câncer metastático, defeitos de reabsorção óssea de mieloma múltiplo e hipercalemia. A administração dos BF's via oral ocorre uma vez por semana enquanto os por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas a uma dose única, variando as concentrações de acordo com cada geração. (ROGERS et al, 2000).

A inibição desse caminho previne a maioria das modificações pós-translacionais, incluindo aquelas necessárias para promover o transporte vesicular intracelular adequado. Sem transporte adequado, os osteoclastos são incapazes de formar prolongamentos citoplasmáticos, o que é essencial para a reabsorção óssea (ALAKANGAS et al, 2002).

Além disso, a inibição do caminho do mevalonato, no nível da formação do farnesil pirofosfato, produz efeito semelhante ao do bifosfonato não nitrogenado, pois ela resulta na construção do isopentenil difosfonato, que pode ser metabolizado dentro de um análogo da adenosina trifosfato intra-celular, promovendo a formação de metabólitos apoptóticos (GOBER et al, 2003).

Os bifosfonatos nitrogenados são levados pelos osteoclastos durante a reabsorção e rompem o caminho do mevalonato. O caminho do mevalonato foi identificado como caminho que lidera a síntese do colesterol. Três moléculas de acetil citosólica succinil-coenzima(CoA), transportada pela mitocôndria , condensa para a forma 3-hidroxi-3 metilglutaril CoA (HMG CoA). A HMG_CoA redutase reduz HMG CoA em mevalonato, que é o primeiro passo na síntese do colesterol. O mevalonato procede através de fosforilação e descarboxilação para se transformar em isopentenil pirofosfato que condensa com o isômero dimetilalil pirofosfato para formar o geranil pirofosfato. Assim, o geranil pirofosfato condensa com outro isopentenil pirofosfato pela ação enzimática da farnesil difosfonato sintase para formar a farnesil pirofosfato. O bifosfonato nitrogenado inibe esse passo no caminho do mevalonato (GOBER et al, 2003).

As duas principais categorias, presentes na cadeia R2, são bifosfonatos não nitrogenados e nitrogenados (GREEN,2004). A ação dos bifosfonatos depende da estrutura química da droga.

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

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

3.4 TIPOS DE BIFOSFONATOS

O CTX (C-telopeptídeo) é um exame laboratorial que utiliza um marcador de reabsorção óssea, pode ser útil ao profissional na determinação de risco dos pacientes que se utilizam da terapêutica com BFs. Como critério de interpretação deve-se analisar a dosagem sérica em jejum do C-terminal telopeptide (CTX) de acordo com os seguintes critérios: valores menores que 100 pg/mL representariam um alto risco; valores entre 100 e 150 pg/mL um risco moderado e valores acima de 150 pg/mL um risco mínimo. (Marx TR, Cillo JE Jr, Ulloa JJ., 2005).

Os bifosfonatos podem ser divididos em dois grupos, dependendo da presença ou não de nitrogênio, e em três gerações que estão relacionadas com a

potência do medicamento. Na primeira geração está o etidronato, na segunda o alendronato e o pamidronato e na terceira há a presença de uma cadeia cíclica e inclui o risedronato e zoledronato. O risedronato e zoledronato são os bifosfonatos mais potentes, pois possuem uma ação antirreabsortiva de até 10000 vezes maior que o etidronato. O pamidronato e o alendronato possuem uma potência de 10 a 100 vezes maior que o etidronato. Portanto, as propriedades antirreabsortivas da droga aumentam aproximadamente dez vezes entre as gerações dos bifosfonatos (RUSSEL, 2011).

3.5 TRATAMENTO

Nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento para o tratamento da ONMAB, pelo fato de ser bastante variado, controverso e desafiador. (MIGLIORATI et al., 2006).

Como prevenção, os pacientes que serão submetidos ao tratamento com BFs endovenosos ou orais devem ser previamente avaliados por um cirurgião-dentista com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. (MIGLIORATI et al., 2006).

Procedimentos cirúrgicos orais, incluindo instalação de implantes dentais, são conhecidos por serem fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose em paciente com câncer em tratamento com bifosfonatos nitrogenados em doses intravenosas. De fato, a maioria dos casos de osteonecrose relatados na literatura após a instalação de implantes dentais envolve pacientes que recebem altas doses intravenosas de bifosfonatos para o tratamento de metástases ósseas e mieloma múltiplo (ASSEL, 2009). O tratamento da ONMAB é bastante variado, controverso e desafiador, visto que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento. O uso de antissépticos bucais, como a clorexidina a 0,12%, antibioticoterapia sistêmica, além de procedimentos cirúrgicos, como curetagem e ressecção ósseas, tem sido realizado como estratégias de tratamento da ONMAB. Esses pacientes muitas vezes se queixam de dor e, portanto, é importante controlar os sintomas, controlar infecções secundárias, limitando a extensão das lesões, e impedindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose. Na ausência de um protocolo

terapêutico eficaz, a laserterapia de baixa potência pode ser útil no tratamento desses pacientes. (RUGGIERO et al., 2009).



Fig. 2 – Implantes dentários em maxila de paciente em uso de bifosfonatos intravenosos, evidenciando perda dos implantes e exposição óssea. (Fonte: MARX., et al, 2005).

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, podemos dividir os pacientes sujeitos a tratamento com bifosfonatos em grupos, com relação à ocorrência de osteonecrose associada com bifosfonatos:

Estadio OMAB	Descrição Clínica	Tratamento
Em risco	Ausência de evidência clínica de osso necrótico.	Educação do paciente. Não há indicação de tratamento.
Estadio 0	Ausência de evidência clínica de osso necrótico. Presença de sintomas e achados clínicos não específicos.	Terapêutica de manutenção, incluindo controle da dor e infecção com medicação analgésica e anti-infecciosa.
Estadio 1	Osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos, sem evidência de infecção.	Colutório antibacteriano.♣ <i>Follow-up.</i> Instrução do paciente e revisão das indicações para a continuação da terapêutica com BF's.
Estadio 2	Osso exposto e necrótico associado a infecção com evidência de dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem de conteúdo purulento.	Tratamento antibacteriano por via oral. Colutório antibacteriano.♣ Controle da dor. Desbridamento superficial (para alívio da irritação dos tecidos moles).
Estadio 3	Osso exposto e necrótico em pacientes com dor, infecção e uma ou mais das características seguintes: osso exposto e necrótico que se estende para além da região do osso alveolar (ex.: ramo e bordo inferior da mandíbula, seio maxilar e osso zigomático) tendo como resultado fracturas patológicas, fistulas extra-orais, comunicações oro-antrais ou oro-sinusais ou osteólise que se estende para o bordo inferior da mandíbula ou para o pavimento do seio maxilar.	Colutório antibacteriano.♣ Tratamento antibacteriano por via oral. Controle da dor. Desbridamento cirúrgico/ ressecção.

Tabela 1 - Estádios, descrição clínica e tratamento da OMAB[®]. ♣ - Digluconato de clorohexidina a 0.12%.

(Fonte: COELHO.; A, GOMES.; P, FERNANDES.; M. Rev. Portuguesa de Estomatologia).

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

3.6 IMPLANTES E BIFOSFONATOS

Existe grande controvérsia sobre o risco/benefício na colocação de implantes osseointegrados em pacientes que estão sendo tratados com BF's. (Rodan GA, Fleish HA., 1996; Rizzoli R et al., 2008).

Os indivíduos que fazem uso de BFs orais a menos de três anos e não apresentam fatores de risco, não necessitam de qualquer alteração ou demora no planejamento de um procedimento cirúrgico oral. No entanto, é sugerida a confecção de um termo de consentimento informado que esclareça o possível risco de manifestação da OAB. (Castro LF, Silva ATA, Chung MC., 2004).

Um trabalho feito com 61 pacientes medicados com BFs oral foram avaliados, não foi observado nenhum caso de ONAB e todos os implantes permaneceram em função com sucesso após 24 meses de acompanhamento. (Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ; 2004; Fugazzotto PA et al., 2007).

No entanto, a instalação de implantes produz uma série de alterações metabólicas em torno dos mesmos para que ocorra a osseointegração, a qual deverá ser mantida, sob carga funcional ao longo do tempo e, se o osso ao redor do implante tiver uma concentração de BFs média ou alta, este processo de remodelação será prejudicado ou perdido com probabilidade de apresentar uma necrose do osso circundante. (Marx RE et al; 2005; Knat O et al., 2007).

Se há consenso sobre um risco evidente, este é quando o tratamento é feito com o BFs intravenoso, assim, estes doentes não tem a indicação, em hipótese alguma, de instalação de implantes osseointegrados visando reabilitar áreas desdentadas. (Scully C, Madrid C, Bagan J., 2006; Bagan J et al., 2009).

Os pacientes que fazem uso de BFs orais a mais de três anos, ou associam seu uso com corticoesteróides, necessitam interromper a administração dos BFs pelo menos três meses antes do procedimento cirúrgico, só devendo retomar o uso após completa cicatrização dos tecidos ósseos envolvidos. A confecção de um termo de consentimento que esclareça os possíveis riscos também é prudente. (American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons, 2007).

A situação é diferente onde o paciente começa a tomar BFs quando os implantes já foram executados. Antes de receber tratamento com o BFs o paciente deve fazer todo o tratamento odontológico necessário para manter a saúde bucal evitando problemas mais tarde. (Khan AA et al., 2008; Bagan J et al., 2009).

Manutenção dos implantes em pacientes tratados com o BFs oral deve incluir visitas periódicas para evitar possíveis peri-implantites. Se ocorrer uma peri-

implantite deve-se priorizar, para sua resolução ou estabilidade, tratamentos não-cirúrgicos e, se estes falharem, pode ser necessário a excisão cirúrgica adequada dos tecidos moles localizados ao redor do implante e, em ultima instância, no osso. (Edwards BJ; 2008).

Foi sugerido, que cirurgias e implantes orais podem ser realizados, com precaução, em doentes tratados com o BFs oral. Um trabalho avaliando 468 implantes colocados em 115 pacientes tratados com BFs orais não apresentou evidências de ONAB. O sucesso dos implantes foi comparável ao de implantes instalados em pacientes que não utilizaram a medicação. (Aspenberg P., 2009).

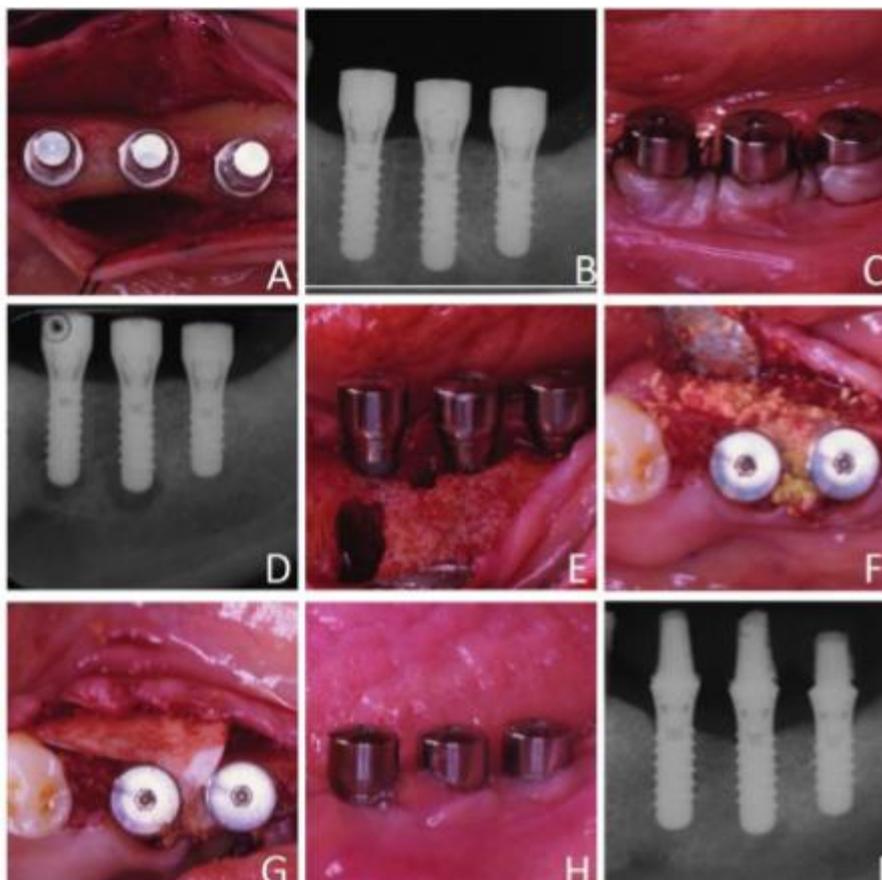


Fig. 3 – Caso clínico relacionando BF e implantes. (Fonte: Modificado de Wang, Weber e Mccauley, 2007).

4. DISCUSSÃO

De acordo com Scully C, Madrid C, Bagan J (2006), quando possível, deve-se evitar extrações, bem como toda a cirurgia oral eletiva em pacientes sob uso de BFs, incluindo instalação de implantes endósseo; ou o tratamento deveria ser realizado bem antes de começar o tratamento com BFs.

Existe grande controvérsia sobre o risco/benefício na colocação de implantes osseointegrados em pacientes que estão sendo tratados com BF's. (Rizzoli R et al., 2008; Rodan GA, Fleish HA., 1996).

Aspenberg, P (2009), sugeriu que cirurgias e implantes orais podem ser realizados, com precaução, em doentes tratados com o BFs oral. Um trabalho avaliando 468 implantes colocados em 115 pacientes tratados com BFs orais não apresentou evidências de ONAB. O sucesso dos implantes foi comparável ao de implantes instalados em pacientes que não utilizaram a medicação.

No entanto, a instalação de implantes produz uma série de alterações metabólicas em torno dos mesmos para que ocorra a osseointegração, a qual deverá ser mantida, sob carga funcional ao longo do tempo e, se o osso ao redor do implante tiver uma concentração de BFs média ou alta, este processo de remodelação será prejudicado ou perdido com probabilidade de apresentar uma necrose do osso circundante. (Knat O et al., 2007; Marx RE et al; 2005).

Segundo a American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons, em 2007, o tempo de uso da medicação também é um dado importante que deve ser avaliado pelo profissional, pois ele está associado, devido ao seu efeito cumulativo em nível ósseo, a uma maior taxa de risco. Trabalhos evidenciam o risco aumentado principalmente a partir do terceiro ano de exposição ao medicamento. Neste sentido, tem sido recomendado a suspensão da medicação três meses antes de procedimentos cirúrgicos odontológicos, podendo esta terapêutica ser retomada após a completa reparação óssea.

Em relação aos mecanismos de ação, deve-se conhecer as classificações destes fármacos, uma vez que existem diferenças na estrutura molecular que levam a diferentes potenciais de ação e com isso diferentes indicações. Nesse sentido, os

BFs possuem duas vias de administração: por via oral – no qual geralmente é utilizado para doenças em que exista lise óssea, como a osteoporose, ou por via intravenosa – normalmente para estabilizar câncer metastático, defeitos de reabsorção óssea de mieloma múltiplo e hipercalemia. Além disso o que define os fármacos mais potentes são as estruturas químicas presentes na cadeia lateral R2 que contém nitrogênio, os também chamados de bifosfonatos nitrogenados ou de segunda geração. (MANFREDI et al., 2011).

O tratamento da ONMAB é bastante variado, controverso e desafiador, visto que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento. O uso de antissépticos bucais, como a clorexidina a 0,12%, antibioticoterapia sistêmica, além de procedimentos cirúrgicos, como curetagem e ressecção ósseas, tem sido realizado como estratégias de tratamento da ONMAB. Na ausência de um protocolo terapêutico eficaz, a laserterapia de baixa potência pode ser útil no tratamento desses pacientes. (RUGGIERO et al., 2009).

5. CONCLUSÃO

A instalação de implantes dentais, são conhecidos por serem fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes em tratamento com bifosfonatos nitrogenados em doses intravenosas. A grande maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares ocorre nos pacientes tratados com zoledronato ou pamidronato de forma endovenosa.

De acordo com a revisão de literatura realizada, pode-se concluir que a instalação de implantes em pacientes usando BFs orais não é uma contra-indicação absoluta, porém, deve-se ter cautela aos que fazem uso a mais de três anos. Já os pacientes que utilizam BFs de forma intravenosa não podem realizar instalação de implantes ou qualquer procedimento cirúrgico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAKANGAS,A.; SELANDER, K.; MULARI,M.; HALLEEN, J.; LEHENKARI, P.; MONKKONEN, J.; SALO, J.; VAANANEN, K. Alendronate Disturbs Vesicular Trafficking in Osteoclasts. *Calcif Tissue Int*, v.70, p.40-47, 2002 American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*. v. 136, n.12, p. 1658-1668, 2006.

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILOFACIAL SURGEONS. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws., *J Oral Maxillofac Surg.*, v.65, n. 3, p. 369-76. 2007.

ASPENBERG., P. Bisphosphonates and implants. *Acta Orthop.*, v. 80, n. 1, p. 119-123. 2009.

ASSEL.; L. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonates-related osteonecrosis os the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 67, n. 5, p. 35-43. 2009.

BAGAN.; J, SCULLY.; C, SABATER.; V, JIMENEZ.; Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates: a concise update. *Oral Oncol.*, v. 45, n. 7, p. 551-554. 2009.

BARTL.; R, TRESCKOW.; E, BARTL.; C. Bisphosphonates in Medical Practice: Actions, Side Effects, Indications, Strategies. 1st ed. ed. Berlin (Germany): Springer; 2007.

BRAUN.; E, LACONO.; V. Bisphosphonates: a review of pharmacology and implications for patient management. *Perio. Clin, Investig, Boston*, v. 10, n. 12, p. 1-20. 2005.

BISPO. Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bifosfonatos., *Revista Brasileira de Odontologia.*, Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 196-201, jul./dez. 2013.

CANALIS, E. The hormonal and local regulation of bone formation. *Endocr Rev*, v.4, n.1, p.62-77. 1983

CASTRO.; L, SILVA.; A, CHUNG.; M. Bifosfonatos como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. *Quim Nova.*, v. 27, n. 3, p. 456-460. 2004.

CHAGON.; G, STINE, E.; LARSEN.; P.; BECK.; M, MCGLUMPHY.; E. Effect of alendronate on endosseus implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*. v. 64, n. 7, p. 1005-1009. 2006.

COELHO, A.; GOMES, P.; FERNANDES, M. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Parte II: Linhas de orientação na consulta de medicina dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial.*, v. 51, n.3, p. 185-191, 2010.

DANNERMANN.; C, GRATZ.; K, RIENER.; M, ZWAHLEN.; R. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone*. v. 40, n. 4, p. 828-834. 2007.

EDWARDS.; B, HELLSTEIN.; J, JACOBSEN.; P, KALTMAN.; S, MARIOOTTI.; A, MIGLIORATI.; C. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.*, v. 139, n. 12, p. 1670-1674. 2008.

ESCOBAR .; E, LÓPEZ.; J, MARQUES.; M, CHIMENOS.; E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av. Odontoestomatol.*, v. 23, n. 2, p. 91-101. 2007.

FAVUS.; M. Diabetes and the risk of osteonecrosis of the jaw. *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 92, n. 3, p. 817-818. 2007.

FERNANDES, C.; LEITE, R.S; LANÇAS, F.M. Bifosfonatos: Síntese, Análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim. Nova*, v. 28, p.274-280, 2005.

FUGAZZOTTO.; P, LIGHTFOOT.; W, JAFFIN.; R, KUMAR.; A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol.*, v. 78, n. 9, p. 1664-1669. 2007.

GOBER, H.J.; KISTOWSKA, M.; ANGMAN, L.; JENO, P.; MORI, L.; LIBERO, G. Human T Cell Receptor Gamma delta cells Recognize Endogenous Mevalonate Metabolites in Tumor Cells. *J JEM.*, v. 197, p.163-168, 2003.

GRAHAM.; R, RUSSEL.; G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.*, v. 119, n. 2, p. 150-162. 2007.

GREEN, J. Bisphosphonates: Preclinical review. *Oncologist*. v.9, p.3-13. 2004

HARPER.; P, FUNG.; E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone. *J Oral Maxillofac Surg.*, v. 65, n. 3, p. 573-580. 2007.

JUNIOR.; A, MACEDO.; L, MOREIRA.; L, ALVES.; J, LACERDA.; J. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Macilo-Fac.*, Camaragibe, v. 17, n. 1 , p. 40-45, jan./mar. 2017.

KANAT.; O OZET.; A, ATAERGIN.; S, KUZHAN.; O, ARPACI.; F, OZTURK.; B. Bisphosphonate treatment as a cause of jaw osteonecrosis. *Oral Dis.*, v. 13, n. 3, p. 346-347. 2007.

KHAMAIISI.; M, REGEV.; E, YAROM.; N. Possible association between diabetes and bisphosphonates-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 92, n. 3, p. 1172-1175. 2007.

KHAN.; A, SANDOR.; G, DORE.; E, MORRINSON.; A, ALSAHLI.; M, AMIN.; F. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.*, v. 35, n. 7, p. 1391-1397. 2008.

MANFREDI .; M. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v. 40, n. 3, p. 277-284. 2011.

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

MCLEOD.; N, DAVIES.; B, BRENNAN.; P. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: an increasing problem for the dental practitioner. *Br Dent J.*, v. 203, n. 11, p 641-644. 2007.

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

MIGLIORATI.; C, CASIGLIA.; J, EPSTEIN.; J, JACOBSEN .; P, SIEGEL.; M, WOO.; S. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis Na American Academy of Oral Medicinee position paper. *J. Am. Dent. Assoc*, Chicago, v. 136, n, 12, p. 1658-1668. 2006.

MIGLIORATI.; C, SIEGEL.; M, ELTING.; L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.*, v. 7, n. 6, p. 508-514. 2006.

MONTOYA.; J, PARRA.; P, RAMIREZ.; P, MORATA.; M, MOMPEAN.; M, CALVO.; J. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, v. 15, n.1, p. 65-69. 2010.

OLIVEIRA.; S, NETO.; O. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.*, v. 14, n. 1, p. 31-34, mar/mai. 2016.

RIZZOLI.; R, BURLET.; N. CAHALL.; D, DELMAS.; P, ERIKSEN.; E, FELSEMBERG.; D. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone.*, v. 42, n. 5, p. 841-847. 2008.

RODAN.; G, FLEISCH.; H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest.*, v. 97, n. 12, p. 2692-2696. 1996.

ROGERS.; M. et al. Cellular and molecular mechanisms of action os bisphosphonates. *Supp. Cancer*, Lyon, v. 88, n. 12, p. 2961-2978. 2000.

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

RUGGIERO.; S, MEHROTRA.; B. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med.*, v. 60, n. 1, p. 60-85. 2009.

RUSSELL, R.G.R. Biphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*, v.119, n.2, p. 150-162, 2011.

SANTOS .; L, PEREIRA.; R, GUSMÃO.; J, ALMEIDA.; O. Influência do uso de bisfosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários. *Revista Bahiana de Odontologia.*, v. 7, n. 1, p.22-30, mar/2016.

SARASQUETE.; M, GONZALES; M, SAN.; J, GARCIA.; R. Bisphosphonates-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis.*, v. 15, n. 6, p. 382-387. 2009.

SARIN.; J, DEROSI.; S, AKINTOYE.; S. Updates on bisphosphonates and potencial pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis.*, v. 14, n. 3, p. 277-285. 2008.

SCULLY.; C, MADRID.; C, BAGAN.; J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent.*, v. 15, n. 3, p. 212-218. 2006.

VIEIRA. Considerações Sobre os Marcadores Bioquímicos do Metabolismo ósseo e sua Utilidade Prática. *Arq Brasi Endocrinol Metab.*, v.43, n. 1, p. 415-422, dez. 1999.