

FACSETE - Faculdade de Sete Lagoas

ABO – Associação Brasileira de Odontologia - Santos

Especialização em Implantodontia

Viviane de Souza Santos

Bifosfonato na Implantodontia

Santos - SP

2023

Viviane De Souza Santos

Bifosfonato na Implantodontia

Monografia apresentada à
Facsete – Faculdade
Sete Lagoas, como
requisito para obtenção
do Título de Especialista
em Implantodontia, sob
Bifosfonato na
Implantodontia
orientação do Prof. Dr.
Marcelo Gaspar

Santos – SP

2023

Santos – SP

2023

Santos, Viviane de Souza.

Bifosfonato na Implantodontia. Viviane de Souza. 2023

Número de fls : 52

Referências Bibliograficas: 42

Monografia apresentada para conclusão de curso de Especialização em Implantodontia FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS, Ano de conclusão 2023

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gaspar

Palavras chave: Bifosfonato, cirurgia, Implante, Osteonecrose, Laserterapia. Medicamento. osseointegração.

Viviane de Souza Santos

Bifosfonato na Implantodontia

Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção do Título de Especialista em Implantodontia pela **FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS**

Santos, 25 de Fevereiro de 2023

Prof. Dr. Marcelo Gaspar

Prof. Dr. Presidente da Banca

Prof. Dr. Convidado

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o bifosfonato na implantodontia e descrever qual a sua importância, indicações e contra indicações com pacientes submetidos a cirurgia de implante. A osteonecrose está associada a uso de bifosfonato que é indicado para tratamento de doenças como Paget, osteopenia, osteoporose, entre outros, seu mecanismo de ação é a diminuição da reabsorção óssea, a ocorrência de osteonecrose dos maxilares após tratamento com bifosfonato pode ocorrer com exposição de osso necrótico na cavidade oral, após procedimentos como exodontia e instalações de implante, o sintoma na primeira fase pode passar sem nenhum sintoma em casos mais graves pode ocorrer dor, edema, exsudato purulento e fístulas. Estudos demonstram que a utilização de bifosfonato interfere na qualidade e a quantidade do osso, deve-se observar doenças como infecções dentárias, doença periodontal, como indicações para instalação de implantes dentários, pacientes com idade superior a 65 anos ou que fazem o uso da medicação a mais de 3 anos é necessário ter muito cuidado.

Palavras-chave: Bifosfonato, cirurgia, Implante, Osteonecrose, Laserterapia, Medicamento, osseointegração.

ABSTRACT

Objective: This study aims to review the literature on bisphosphonates in implant dentistry and describe its importance, indications and contraindications for patients undergoing implant surgery. Osteonecrosis is associated with the use of bisphosphonates, which is indicated for the treatment of diseases such as Paget, osteopenia, osteoporosis, among others, its mechanism of action is the decrease in bone resorption, the occurrence of osteonecrosis of the jaws after treatment with bisphosphonates may occur with exposure of necrotic bone in the oral cavity, after procedures such as tooth extraction and implant installations, the symptom in the first phase may pass without any symptoms; in more severe cases, pain, edema, purulent exudate and fistulas may occur. Studies show that the use of bisphosphonates interferes with the quality and quantity of the bone, diseases such as dental infections, periodontal disease, as indications for the installation of dental implants, patients aged over 65 years or who use the medication should be observed More than 3 years old, you need to be very careful.

Keywords: Bisphosphonate, surgery, Implant, Osteonecrosis, Laser therapy, Medicine, osseointegration.

ABREVIATURAS E SIGLAS

BFS - Bifosfonato

FDA - Food and Drug Administration

AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ONBO - Osteonecrose por Bifosfonato

IV- Intravenoso

IO- Intra Oral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. PROPOSIÇÃO	13
3. REVISÃO DA LITERATURA	
3.1 Bifosfonato	14
3.2 Fisiopatologias (Fisiologia óssea)	22
3.3 Importancia dos Exames de Imagem	23
3.4 Mecanismos de Ação	27
3.5 Diagnóstico e Característica Clínica	27
3.6 Tratamento e Prevenção.....	34
3.7 Laser Terapia baixa intensidade.....	36
3.8 Terapias Fotodinamica. (PDT)	37
3.9 Reabilitação Oral e Complicações	39
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÃO	46
Referência Bibliografica	47

1. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são conhecidos desde século XIX e sua primeira síntese farmacêutica foi realizada na Alemanha, em 1865, são análogos sintéticos não metabólicos dos pirofosfatos, o uso da medicação previne a formação e a agregação dos cristais de fosfato de cálcio, apresenta em sua estrutura dois grupos fosfatos (PO₃) ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2. (BRAUN & LACONO, 2005).

O uso do bifosfonato por via oral e endovenosa, é importante ressaltar a importância a respeito do comportamento e sua implicação na implantodontia, e o risco de osteonecrose da maxila e mandíbula associada ao uso desse medicamento, é um fármaco caracterizado por estrutura óssea com grande afinidade pelo cálcio e pela hidroxipapita, age no metabolismo ósseo pela inibição da proliferação dos osteoclastos, sendo utilizados para o tratamento como osteoporose; doença de Paget; mieloma múltiplo; tumores sólidos com metástases ósseas. Os Sintomas incluem dor, edema de tecido mole, infecção, perda de dentaria. (Cristina de Moraes Izquierdo et al 2011).

Para prevenir e executar um diagnóstico precoce, diminuindo a morbidade para o paciente, todos os pacientes que tenham o diagnóstico de uma doença que necessite terapias antirreabsortivas ou antiangiogênicas devem ser encaminhados para avaliação odontológica logo após o diagnóstico (para que haja tempo suficiente de executar o tratamento odontológico antes do início da terapia medicamentosa) e devem ser seguidos rotineiramente, em intervalos curtos, enquanto perdurarem os efeitos sistêmicos das drogas (Lidia et al., 2019).

O cirurgião-dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento com BPs. Um exame clínico rigoroso e medidas preventivas podem minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos. Entretanto, todo indivíduo está sujeito a desenvolver patologias orais, ou mesmo sofrer algum traumatismo dentoalveolar, ou ainda, estar exposto a traumas crônicos ocasionados por próteses dentárias, que podem servir como um estímulo para o desenvolvimento da necrose. (Cristina de Moraes Izquierdo 2011).

Os Bifosfonatos contendo nitrogênio são mais potentes que os não nitrogenados e oferecem mais riscos de desenvolvimento da osteonecrose. A administração acontece pela via oral ou via endovenosa, sendo a primeira indicada, principalmente, para o tratamento da osteoporose, e a segunda, em pacientes sob tratamento quimioterápico (Aécio et al., 2016).

A osseointegração é definida como uma conexão direta, estrutural e funcional entre o osso vivo, maduro, organizado e a superfície de um implante endósseo submetido à carga funcional por um longo período de tempo. Em um recente estudo 59% dos pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares associadas com implantes osseointegrados tinham recebido terapia intravenosa com bisfosfonatos, enquanto 41% ingeriam bisfosfonatos por via oral. (Fabrizio Lorenzoni e Silva et; al 2016).

Devido ao alarme provocado na comunidade científica mundial pelo aparecimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes reabilitados com implantes e terapia com bisfosfonatos intravenosos, tal associação passou a ser definida e melhor controlada. No entanto, o aumento do número de indivíduos que fazem uso dos bisfosfonatos orais para tratamento da osteoporose pós-menopausa, doença de Paget e osteogênese imperfeita passou a ser objeto de controvérsias pela possibilidade, diminuída, porém incidente, de manifestações da osteonecrose maxilar após colocação de implante. (Luciano Bonatelli Bispo 2013).

Nas últimas décadas as mudanças de paradigmas no planejamento e na execução de próteses dentais influenciaram ou deram seqüência ao surgimento de novos materiais e tecnologias. A introdução dos implantes ósseos integrados possibilitou um raciocínio mais mecânico dentro das interfaces biológicas. Os procedimentos de implantes dentários como fatores de osteonecrose de mandíbula e maxila ainda não estão definidos, há grande divergência desse assunto nos artigos, alguns autores mostram que a incidência de perda do implante foi mínima em pacientes que usam bisfosfonatos orais e intravenosos e concluíram que os implantes dentários em pacientes submetidos à terapia com esses medicamentos podem osseointegrar e permanecer funcionalmente estáveis. Porém, outros estudos consideraram o tratamento com bisfosfonatos como uma contra-indicação para a instalação de implantes. (LUCIANO D., 2010).

Marx em 2003 descreveu pela primeira vez em uma extensa revisão a osteonecrose dos maxilares como um importante efeito adverso da utilização dos BF. Foram relatados 36 casos em que os pacientes estavam em tratamento com BF e tiveram exposições ósseas dolorosas em maxila e/ou mandíbula, que não responderam ao tratamento cirúrgico. Desde então, o uso dos BFTs tornou-se uma fonte de preocupação na odontologia, com o relato dos primeiros casos conhecidos de Osteonecrose Associada a Bifosfonatos (OAB), que se verificaram com a administração IV de pamidronato e zolendronato (COELHO, 2010).

2. PROPOSIÇÃO

Este estudo tem por objetivo revisar na literatura a importância do uso e bifosfonato a osteonecrose da maxila, sobre o uso do bisfosfonatos oral e intravenoso e o insucesso de implantes osseointegrados e sua reabilitação.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Bifosfonatos

Os bisfosfonatos (BFs) vêm sendo utilizados desde 1960 para o tratamento de metástases ósseo câncer de pulmão, mieloma múltiplo, doença de Paget, controle de doenças do metabolismo do cálcio, entre outros. Seu emprego terapêutico tem aumentado principalmente para tratamento e prevenção de osteoporose e osteopenia. (© 2012 Elsevier Editora Ltda). Quando utilizados como agentes farmacológicos, os BFs têm efeitos biológicos fundamentais no metabolismo do cálcio, inibindo a calcificação e a reabsorção óssea. Eles atuam por meio de dois mecanismos de ação relacionados com atividade antiosteoclástica e antiangiogênica. (Brozoski *et al* 2012.,).

A meia-vida plasmática dos BFs é de aproximadamente 10 anos, e seu uso prolongado pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto, alterando o mecanismo do tecido ósseo em vários níveis, inibindo a reabsorção e diminuindo o turnover ósseo. Em nível celular, eles atuam sobre o recrutamento de osteoclastos. Do ponto de vista molecular, postula-se que os BFs possam modular a função dos osteoclastos reagindo com um receptor de superfície ou com uma enzima intracelular. (Brozoski *et al*.2012.,)

O Bisfosfonatos é composto por pirofosfato inorgânico, conhecidos como difosfonatos, descobertos no século XIX, foram sintetizados em larga escala na Alemanha, em 1865. (Rev. bras. odontol., Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 196-201, jul./dez. 2013), são grupo de medicamentos utilizados no tratamento de doenças malignas metastáticas e em outras doenças ósseas como osteoporose e doença de Paget.(Martins MAT *et al* 2009.,).

São fármacos análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico no qual o átomo central de oxigênio da ligação P-O-P é substituído por um átomo central de carbono (P-C-P), o que além da solubilidade em água proporciona ao medicamento maior resistência hidrolise química e enzimática. Os pirofosfatos são compostos naturalmente presente no organismo e reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção.(Fernandes et al 2005.,).

Em 1991, o uso por via oral e endovenosa de bisfosfonatos nitrogenados (BPsN) foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration). A diminuição do processo de reabsorção óssea pelos BFs pode ser explicada considerando-se que os metabólitos dos compostos não nitrogenados (etidronato e tiludronato), são tóxicos aos osteoclastos, levando-os à morte. Os compostos nitrogenados,(alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zolendronato), por sua vez bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos e estimulam os osteoblastos a produzir fator de inibição dos osteoclastos, acarretando em diminuição na reabsorção óssea. (Cristina de Moraes Izquierdo et al 2012.,).

Quadro I. Características dos bisfosfonatos disponíveis no mercado brasileiro (Adaptado de FERREIRA JUNIOR et al. (13)

Genérico	Comercial	Nit	Indicações	Dose	Potência*	Via
Etidronato	Didronel	não	Paget	5mg/kg/dia 400mg/dia	1x	IV
Tiludronato	Skelid	não	Paget	400mg/dia	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	não	Neoplasias	300mg/dia	10x	IV
Pamidronato	Aredia	sim	Paget/Neoplasias	60mg	100x	IV
Alendronato	Fosamax	sim	Osteoporose Paget	Osteoporose	500x	Oral
	Alendil			70mg/sem		
	Recalfe			10mg/dia		
	Endrox					
	Cleveron			Paget		
	Osteoral			40mg/dia por 6 meses		
	Osteoform					
	Osteonan					
	Osteotrat					
	Osteofar					
	Bonalen					
Endronax						
Minusorb						
Ibandronato	Bondronat Boniva	sim	Osteoporose	150mg/mês	1.000x	IV/Oral
Risedronato	Actonel	sim	Osteoporose	35mg/sem. 5mg/dia	2.000x	Oral
Zoledronato	ZometaAclasta	sim	Paget/Neoplasias	5mg dose única	10.000x	IV

Nit= bisfosfonato nitrogenado
IV= Intravenosa
*Potência relativa ao etidronato

Como o processo de metabolismo ósseo está baseado nos processos de reabsorção e deposição, a remodelação óssea. Contudo, o tecido ósseo fica frágil, quebradiço e menos elástico. O (BFs) são análogos pirofosfatos inorgânicos estáveis que demonstram eficácia no tratamento de osteoporose, e vem sendo a droga mais prescrita para o tratamento. Essa droga está associada ao desenvolvimento de processos necróticos dos ossos da mandíbula e tecidos circundantes.(Brozoski et al 2012.,).

Em 2003, os primeiros casos de osteonecrose do maxilar associada ao uso de bisfosfonato foram descritos por cirurgiões maxilofaciais, com ossos expostos, não cicatriciais e necróticos em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento com bisfosfonatos endovenosos. Embora a precedência de ensaios clínicos controlados, os fabricantes negligenciaram o exame meticuloso das estruturas ósseas cranianas. Em 2004, o laboratório responsável pela produção em larga escala do pamidronato e zoledronato alertou profissionais da saúde sobre os riscos de desenvolvimento da osteonecrose, fato também estendido em 2005 para os fármacos da mesma classe, porém nas formas orais grave. Alguns estudos descrevem que, no uso do ácido zoledrônico para o controle de metástases ósseas, são necessárias aproximadamente seis doses mensais de BF endovenoso para que o paciente apresente risco de desenvolver ONMB. Para os BFs administrados por via oral, como o alendronato, por sua vez, seriam necessários três anos ou 156 doses semanais. Essa diferença, segundo os autores, ocorre devido à baixa solubilidade lipídica dos BFs administrados por via oral, fazendo com que haja uma absorção intestinal de apenas 0,63% da droga.(Mariana Aparecida Brozoski et al 2012.,).

A ONMB foi conceituada em 2007 pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) como sendo caracterizada por uma área de

exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam BF sistemicamente e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular. A ONMB foi conceituada em 2007 pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) como sendo caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam BF sistemicamente e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular. (Brozoski et al 2012.,)

A osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais afetada. O fármaco selecionado, a dose, a via de administração e o tempo de tratamento são características importantes que interferem na resposta clínica e no acúmulo no organismo. Geralmente, a necrose está associada aos bisfosfonatos nitrogenados administrados de forma endovenosa. A inibição da atividade osteoclástica causa diminuição da capacidade de remodelamento ósseo, propiciando o desenvolvimento da necrose numa situação em que haja trauma na região óssea. A atividade antiangiogênica diminui o suprimento vascular, possibilitando a ocorrência de isquemia e, conseqüentemente, necrose tecidual; é, clinicamente, semelhante àquela produzida por radioterapia (osteorradiationecrose). Apresenta-se com exposição de osso avascular, podendo estar associada a processo inflamatório, causando dor e dificuldade de função. A maioria dos casos de necrose relacionados a essa terapia medicamentosa, descrita na literatura, ocorreu após tratamento odontológico invasivo, como exodontia. Entretanto, existem estudos que mostram o desenvolvimento da necrose em pacientes desdentados, função de trauma crônico induzido pelo uso de prótese total. Acredita-se que a ocorrência da necrose pode iniciar não somente no osso, mas no tecido mole também, possivelmente pelas alterações vasculares (causadas pelo fármaco) no tecido traumatizado. (Cristina de Moraes Izquierdo et al 2012.,).

Os sintomas podem incluir dor, inchaço, eritema e perda de dentes associada a infecções. Acredita-se que sua ocorrência causada por BF inicie-se com a redução do pH após infecção oral ou cirurgia odontológica que causa a liberação e a ativação de níveis tóxicos como extração. A variedade de efeitos da interrupção do uso dos BFs, bem como os indicadores de prognóstico e a etiologia dessa doença permanecem indefinidos. Além disso, a efetividade e a eficiência de tratamento para a ONMB não têm sido adequadamente caracterizadas. (Mariana Aparecida Brozoski et al., 2012)

Deve-se levar em conta as particularidades de cada indivíduo (condições sistêmicas como: osteoporose, câncer e saúde periodontal e locais: tempo e dose de administração, esses fatores entre outros, influenciam diretamente na qualidade, quantidade e capacidade de reparo ósseo). Neste contexto, torna-se imprescindível avaliar individualmente cada paciente candidato à instalação de implantes (KHAN et al., 2016). Medidas preventivas diminuem em aproximadamente 3 vezes o risco de osteonecrose (DIMOPOULOS et al., 2008).

Os bifosfonatos são alternativas promissoras ao estrogênio para o tratamento de pacientes com diminuição da massa óssea e, particularmente, aqueles com osteoporose grave. Mais estudos são necessários para definir o regime de dosagem ideal em longo prazo e para estabelecer se os membros mais potentes desta classe de medicamentos são mais eficazes ou podem ser administrados por diferentes vias. A eficácia dos bifosfonatos em combinação com estrogênio ou estimuladores de crescimento ósseo também requer avaliação, e a segurança prolongada (M R McClung et; al 2017). O pamidronato e o zoledronato pertencem à classe de medicamentos inibidores da reabsorção óssea, sendo há anos utilizado para o tratamento da osteoporose. A eficácia clínica do uso destes no tratamento da osteopenia/osteoporose já está bem estabelecida, na formulação a presença confere a característica de difícil metabolização, levando ao fluxo nos ossos e uma ação prolongada. (Luis Augusto Passeri et;al 2011).

Os BFs orais são indicados, mais freqüentemente, para o tratamento de osteoporose, e também de osteopenia, indicados em outras condições, menos comuns, como a doença de Paget e a osteogênese imperfeita. (Luís Augusto Passeri et al 2011.,).

Em 2009, a Associação Americana de Cirurgiões Maxilofaciais e Orais (AAOMS), publicou uma atualização modificando o estágio de classificação dos pacientes acometidos pela osteonecrose e propondo estratégias de tratamento. Cita que quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina têm sido medicações utilizadas em pacientes alérgicos à penicilina; propôs que, a infecção não é a etiologia primária da osteonecrose dos maxilares potencializada por bisfosfonatos. (Luciano Bonatelli Bispo 2013).

Os bisfosfonatos acabam interagindo com o turnover ósseo e vascular afetando a qualidade e a quantidade do tecido ósseo, tão importante para a Implantodontia, causando o acúmulo de microdanos e alterando as propriedades do tecido, afetando a homeostasia do tecido neoformado ao redor das fixações, tornando-o propenso a infecções. Em 2010, não encontraram resultados animadores com o uso do plasma rico em plaquetas (PRP) para tratamento das osteonecroses dos maxilares em detrimento das propostas de (ADORNATO et al.2007.,).

A osteonecrose tem como fatores desencadeantes mais comuns a exodontia e o trauma iatrogênico, embora 25% dos casos ocorram espontaneamente, sem fatores desencadeantes aparentes ou relatos precisos dos pacientes. A incapacidade do osso hipodinâmico e hipovascularizado para compensar a necessidade de remodelação e reparação óssea decorrentes de estresse fisiológico (mastigação), trauma iatrogênico (prótese mal adaptada), procedimentos cirúrgicos (colocação de implantes) ou infecções de origem dentária têm contribuído para o seu aparecimento como fatores locais.

A existência de fatores predisponentes, como a utilização de fármacos com propriedades antiangiogênicas (glicocorticoides, talidomida) ou de diabetes

mellitus e doença vascular periférica, fazem destas situações fatores de risco sistêmico, a falta de limitações radiográficas da extensão da lesão necrótica, da dificuldade de obtenção das margens seguras de tecido ósseo sadio quando da ressecção para tratamento, bem como da pobre resposta aos antibióticos convencionais. A alta estabilidade no soro humano normal e elevado grau de lipossolubilidade do cloridrato de doxiciclina 200 mg por dia, antibiótico de amplo espectro derivado sintético da oxitetraciclina, demonstra resultados otimizados, porém ainda desafiante com meses de tratamento. (Luciano Bonatelli Bispo 2013).

Os efeitos antitumorais dos bisfosfonatos, relatos, afirmam que o risco de osteonecrose dos maxilares, tomando bisfosfonatos orais, após cirurgia de implante dentário, foi estimado 1 em 2.000 para 8.000 pacientes, dependente do tempo e da dosagem, com 3 anos um tempo considerável e de alerta para o profissional.(LIDDELOW & KLINEBERG). Devido à baixa incidência, porém alta morbidade dos pacientes acometidos com a osteonecrose dos maxilares induzida ou potencializada pelos bisfosfonatos de uso oral ou endovenoso, cuidados são necessários. (Luciano Bonatelli Bispo 2013).

A inexistência de tratamentos consensuais e com evidência científica, a falta de ênfase no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos e a negligência na adoção de cuidados clínicos antecipados quando do planejamento e controle na Implantodontia, tornam a osteonecrose dos maxilares um sério problema de saúde pública a ser confrontado nos próximos anos. Ainda mais, tendo em vista o aumento das prescrições médicas dos bisfosfonatos nos casos de osteoporose e para pacientes oncológicos, concomitante ao aumento das reabilitações implantossuportadas. (Luciano Bonatelli Bispo 2013).

Na literatura, a pausa no medicamento antes de procedimentos cirúrgicos é uma questão controversa. De acordo com os resultados de uma recente revisão sistemática, pacientes com mieloma múltiplo e osteoporose em uso de alendronato, ibandronato e zolendronato apresentaram maior prevalência de

recuperação completa no grupo com pausa na medicação.(O ,ahin, S E. Akan, B. Tatar et al 2021.,)

No tratamento de pacientes com MRONJ, a remoção completa do osso necrótico com tratamento antibiótico peri operatório, controle de infecção e alisamento das bordas ósseas afiadas antes do fechamento da ferida sem tensão são geralmente considerados como a abordagem mais apropriada para uma recuperação bem-sucedida. O tratamento de MRONJ requer desbridamento cirúrgico até que o osso pareça saudável em termos de estrutura. Em lesões com MRONJ, o osso exposto é tipicamente mais escuro e amarelado do que as áreas não afetadas. Alguns pesquisadores concordam que a pausa no medicamento é desnecessária devido à meia-vida de 11 anos dos bisfosfonatos à ligação irreversível dos cristais de hidroxapatita óssea e com a interrupção desses medicamentos, as recidivas de dor e metástases ósseas aumentarão. .(O ,ahin, S E. Akan, B. Tatar et al 2021.,)

Devido ao aumento da porosidade, o osso necrótico é geralmente mais macio é circundado por áreas escleróticas, que por sua vez são mais duras e menos vascularizadas. Em um recente estudo, 59% dos pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares associadas com implantes osseointegrados tinham recebido terapia intravenosa com bisfosfonatos, enquanto 41% ingeriam bisfosfonatos por via oral.O alarme provocado na comunidade científica mundial pelo aparecimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes reabilitados com implantes e terapia com bisfosfonatos intravenosos, tal associação passou a ser definida e melhor controlada. (Luciano Bonatelli Bispo 2013.,)

O aumento do número de indivíduos que fazem uso dos bisfosfonatos orais para tratamento da osteoporose pós-menopausa, doença de Paget e osteogênese imperfeita passou a ser objeto de controvérsias pela possibilidade diminuída, porém incidente, de manifestações da osteonecrose maxilar após colocação de implante. (Luciano Bonatelli Bispo 2013.,)

3.2 Fisiopatologias (Fisiologia óssea)

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado composto de células dispersas em uma abundante matriz extracelular. A matriz extracelular é composta por uma parte orgânica (fibras de colágeno tipo I e substância fundamental) e uma parte mineral (principalmente sais de cálcio). Esta matriz é rígida e mal hidratada: o tecido ósseo é composto por 50% de água, o que o torna um dos tecidos menos hidratados depois do esmalte dental (Madrid & Sanz, 2009).

O uso do estrógeno tem identificação de minimização na excreção urinária de cálcio e hidroxapatita (um indicador de reabsorção óssea). Acredita-se que os estrógenos protegem os ossos da ação dos hormônios paratireoides, que é mediador da reabsorção óssea. O declínio desses hormônios acomete principalmente as mulheres no período da menopausa.

Comprovadamente experimentos realizados em animais, verificam que a densidade mineral óssea é reduzida diante da deficiência desse hormônio (Camargos & Bomfim, 2017).

Segundo Nascimento (2021), o tecido ósseo é um dos tecidos mais resistentes no organismo, capaz de suportar tensões mecânicas, dando ao osso onde tem a função de sustentar o corpo e proteger os órgãos.

No papel metabólico: o tecido ósseo é um tecido dinâmico, constantemente remodelado sob o efeito de pressões mecânicas, resultando uma liberação ou armazenamento de sais minerais, garantindo assim em uma grande medida (juntamente com o intestino e os rins) o controle de metabolismo fosfocálcico.

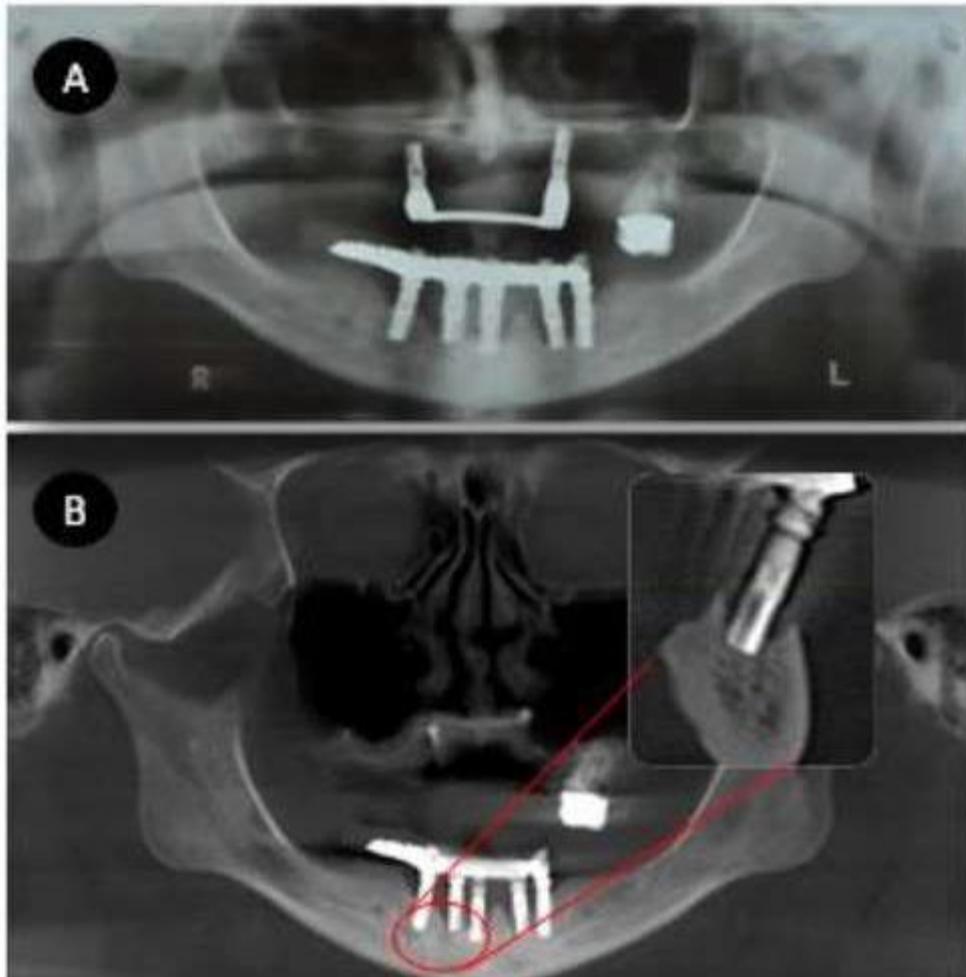
No papel hematopoiético: os ossos contêm em seus espaços, medula hematopoiética, incluindo células-tronco, para a origem das três linhas de células do sangue, são encontradas nas proximidades células ósseas. Células estromais (células de tecido conjuntivo) na medula óssea fornecendo suporte

estrutural e funcional às células hematopoiético. Algumas delas são células tronco multipotente com probabilidade de se diferenciar em várias linhagens diferentes (fibroblastos, condrócitos, osteoblastos, adipócitos. As células do tecido ósseo incluem células especializadas em ósteo formação, osteoblastos e, na osteo resorção, osteoclastos, também como osteócitos alojados em osteoplastos.(Sergio P. Bydlowski et al2009.,)

3.3 Importancias dos exames de imagem.

Os raios X são uma ferramenta de diagnóstico comum na odontologia hoje. Embora sejam indicados principalmente para diagnósticos odontológicos, eles também podem fornecer outras informações. Assim, raios-x dentais mostrando o osso mandibular ou maxilar também pode ser usado para diagnóstico de doenças ósseas (figura A). Assim como na detecção de outras doenças orofacial, como carcinomas, o dentista pode diagnóstica possível sinais da osteoporose. É sugerido que o exame radiográfico do esqueleto facial pode levar a detecção precoce da osteoporose (Leite, et al., 2008).

A Radiografia panorâmica evidenciando osteólise peri-implantar e perda dos implantes. (Figura B). Tomografia computadorizada de mandíbula com aproximação comprovando a osteólise peri-implantar devido à presença de osteonecrose.(Juliana Zorzi COLÉTE et., al 2019)



Fonte: Coléte, et al. (2019).

Segundo Nogueira et al., (2012), embora haja nenhum método padrão atual para medir a densidade mineral óssea da mandíbula e maxilar, novas tecnologias podem permitir aos dentistas avaliarem a qualidade do osso no nível oral.

A intensidade do pixel é o método diagnóstico, de radiografia dentária mais eficiente. Raios X digitalizados podem ser um método mais confiável de monitoramento das mudanças na densidade óssea. Os autores recomendaram o treinamento dos profissionais para que possam usar técnicas de avaliação específicas e deste modo detectar mudanças radiográficas significativas, especialmente no nível inferior do córtex mandibular. (Mesquita, 2010).

(Figura 1) pode ser utilizada, para ajuda a determinar a porcentagem de calcificação planejamento do tratamento e prever doença periodontal antes da perda clínica de inserção (Bezerra, 2017).



Tomografia computadorizada de mandíbula – corte axial demonstrando área com sequestro ósseo. (Brozoski *et al.*)

O paciente deve ser informado sobre mobilidade ou inflamações da mucosa gengival (dor, inchaço, calor, vermelidão), o dentista e o médico, deve informar sobre riscos envolvidos sobre o uso de bifosfonato e em caso de cirurgia deve ser alertado sobre os riscos envolvidos antes de dar o consentimento informado (Fontenele, *et al.*, 2017).

3.4 Mecanismo de Ação

Os BFs são análogos não metabolizáveis dos pirofosfatos inorgânicos. Eles reduzem a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos, além de estimularem a atividade osteoblástica. Com o decréscimo da atividade osteoclástica, ocorre inibição da liberação de fatores de crescimento e de outros peptídeos da matriz óssea (GEGLER et al., 2006). Quando utilizados como agentes farmacológicos, os BFs têm efeitos biológicos fundamentais no metabolismo do cálcio, inibindo a calcificação e a reabsorção óssea. A meia-vida dos bisfosfonatos na circulação é bastante curta, variando de 30 minutos a 2 horas. (GEGLER et al., 2006).

A presença de nitrogênio em sua formulação torna sua metabolização difícil, portanto, uma vez incorporada ao tecido ósseo, eles podem persistir por até 10 anos, dependendo do tempo de turnover esquelético e, assim, têm ação prolongada. Isso explica por que os efeitos cumulativos são visíveis mesmo quando o paciente não está usando a terapia com esses medicamentos (GUPTA et al., 2013).

Os osteoblastos e osteoclastos estão em estreita proximidade com as células endoteliais da vasculatura, estudos têm indicado que o remodelamento ósseo ocorre em um compartimento fechado altamente vascular denominado compartimento de remodelação óssea. Esta propriedade faz com essas drogas sejam eficazes no tratamento e controle de condições relacionadas à perda da densidade mineral óssea corpórea, como por exemplo, a osteopenia e a osteoporose, alterações presentes em pacientes oncológicos, incluindo hipercalcemia de malignidade, eventos esqueléticos associados com metástases ósseas, como câncer de mama, câncer de próstata e câncer de pulmão, e gestão de lesões líticas tais como o mieloma múltiplo (OLIVEIRA et al., 2014).

Os BFs alteram o mecanismo do tecido ósseo em vários níveis celular, eles atuam sobre o recrutamento de osteoclastos, sua viabilidade, a bioviabilidade de seu progenitor e sua atividade sobre o osso. O ponto de vista molecular postula-se que os BFs possam modular a função dos osteoclastos reagindo com um receptor de superfície ou com uma enzima intracelular. A diminuição do processo de reabsorção óssea pelos BFs pode ser explicada considerando-se que os metabólitos dos compostos não nitrogenados são tóxicos aos osteoclastos, levando-os à morte. Os compostos nitrogenados, por sua vez, bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos e estimulam os osteoblastos a produzir fator de inibição dos osteoclastos, acarretando em diminuição na reabsorção óssea.(Mariana Aparecida Brozoski et al 2012.,).

A boca tem grande número de bactérias, e os ossos maxilares frequentemente estão envolvidos em processos sépticos de origem periodontal ou pulpar. Quando ocorre um acúmulo de BF capaz de diminuir o metabolismo ósseo, a reparação tecidual após um trauma, induzido ou fisiológico, não ocorre adequadamente, levando à exposição de uma área de osso necrótico ao meio bucal. Alguns autores discutem o aparecimento da ONMB e a infecção por *Actinomyces* e descrevem muitos casos que associam necrose óssea e osteomielite provocada pelo microrganismo. Alguns fatores predisponentes para o desenvolvimento de ONMB são citados na literatura, incluindo tipo, via de administração e tempo de uso do BF, administração concomitante de outros fármacos (principalmente corticosteroides, quimioterápicos e estrógeno), bem como a realização de procedimentos cruentos intrabucais(Brozoski et al 2012.,)

3.5 DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

O diagnóstico se baseia na história e no exame clínico do paciente, na maioria dos casos apresentam exposição óssea necrótica, variando de poucos milímetros a áreas maiores, podendo permanecer assintomáticos por semanas,

meses ou anos. Frequentemente, a lesão torna-se sintomática quando ocorre inflamação ou infecção dos tecidos adjacentes, e em 60% dos casos é referida dor no local de exposição óssea. Os primeiros sinais e sintomas descritos são dor profunda no osso e mobilidade dental sem relação com doenças periodontais, trauma dental ou outras lesões, como aumento de volume, eritema, ulceração e fístula sinusal. (Mariana Aparecida Brozoski et al., .2012)

A osteonecrose tem como fatores desencadeantes mais comuns a exodontia e o trauma iatrogênico, embora 25% dos casos ocorram espontaneamente, sem fatores desencadeantes aparentes ou relatos precisos dos pacientes. A incapacidade do osso hipodinâmico e hipovascularizado para compensar a necessidade de remodelação e reparação óssea decorrentes de estresse fisiológico (mastigação), trauma iatrogênico (prótese mal adaptada), procedimentos cirúrgicos (colocação de implantes) ou infecções de origem dentária têm contribuído para o seu aparecimento como fatores locais. Também, a existência de fatores predisponentes, como a utilização de fármacos com propriedades antiangiogênicas (glicocorticoides, talidomida) ou de diabetes mellitus e doença vascular periférica, fazem destas situações fatores de risco sistêmico. (BISPO, Luciano Bonatelli 2013).

A osteonecrose é, clinicamente, semelhante àquela produzida por radioterapia (osteorradiationecrose). Apresenta-se com exposição de osso avascular, podendo estar associada a processo inflamatório, causando dor e dificuldade de função. A maioria dos casos de necrose relacionados a essa terapia medicamentosa, descrita na literatura, ocorreu após tratamento odontológico invasivo, como exodontia. Entretanto, existem estudos que mostram o desenvolvimento da necrose em pacientes desdentados, função de trauma crônico induzido pelo uso de prótese total. (Cristina de Moraes Izquierdo et al., 2011).

Acredita-se que a ocorrência da necrose pode iniciar não somente no osso, mas no tecido mole também, possivelmente pelas alterações vasculares (causadas pelo fármaco) no tecido traumatizado. Embora existam estudos que

demonstrem os efeitos antiangiogênicos dos bisfosfonatos como o pamidronato e o zoledronato, esse não parece ser o maior responsável pela produção da osteonecrose dos maxilares, conforme (Heras Rincón et al.2007)

Sobre os bifosfonatos a utilizar o pamidronato e o ácido zoledrónico são os que vem mostrando maior benefício, mas ainda não existe consenso sobre qual deva ser utilizado, ficando ao critério do profissional responsável. Ambos têm eficácia semelhante, no entanto a utilização do pamidronato parece ter menor associação com o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula, mas tem um tempo de infusão mais longo. Por outro lado, o ácido zoledrónico, apesar de apresentar um risco superior em relação ao desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula, tem um tempo de infusão mais curto e existe a possibilidade de apresentar uma vantagem relativamente à sobrevida. Duração do tratamento. A duração do seu tratamento é um assunto de maior controvérsia, não havendo um nível de evidência elevado para as recomendações atuais, sendo que se defende que, caso não haja uma resposta completa ou uma boa resposta parcial ao tratamento para o mieloma, o ácido zoledrónico deve ser administrado para além de dois anos até à progressão da doença e mantido nas recaídas, devido ao possível benefício na sobrevida. Em relação ao pamidronato as recomendações são diferentes, ficando ao critério do clínico a manutenção do pamidronato em doentes com doença activa que não obtêm resposta ao tratamento. Para pacientes que obtiveram uma resposta completa ou uma boa resposta parcial defende-se que os bifosfonatos devem ser administrados pelo menos durante um ano e não mais de dois, devido à ausência de benefício na sobrevida e ao risco de osteonecrose da mandíbula com o prolongamento do tratamento. O processo de reabsorção óssea pelos BFs pode ser explicada considerando-se que os metabólitos dos compostos não nitrogenados são tóxicos aos osteoclastos, levando-os à morte. Os compostos nitrogenados, por sua vez, bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos e estimulam os osteoblastos a produzir fator de inibição dos osteoclastos, acarretando em diminuição na reabsorção óssea. . (SOARES, 2013)

A ONMB apresenta maior incidência na mandíbula em comparação com a maxila em uma proporção de 2:1, em áreas com mucosa menos espessa, de proeminências ósseas, tórus e linha milo-hioidea. (Brozoski et al.2012)



Exposição óssea sintomática em mandíbula. (Brozoski et al.2012)



Exposição óssea sintomática em mandíbula. (Brozoski et al 2012.)

A quantidade de osso exposta é muito variável em suas dimensões. Inicia-se com uma exposição pontual que pode permanecer ou progredir para uma exposição maior. Os diferentes estágios da doença podem ser observados na tabela da ONMB. O cirurgião-dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento com BPs. Um exame clínico rigoroso e medidas preventivas podem minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos. Entretanto, todo indivíduo está sujeito a desenvolver patologias orais, ou mesmo sofrer algum traumatismo dentoalveolar, ou ainda, estar exposto a traumas crônicos ocasionados por próteses dentárias, que podem servir como um estímulo para traumatismo dentoalveolar, ou ainda, estar exposto a traumas crônicos, ocasionados por próteses dentárias, que podem servir como um estímulo para o desenvolvimento da necrose. Por isso, há a preocupação de muitos autores em estudar métodos que controlem a necrose dos maxilares. (Brozoski et al., 2012)

A osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais afetada. O fármaco selecionado por, dose, via de administração e o tempo de tratamento são características importantes que interferem na resposta clínica. A necrose está associada aos bisfosfonatos nitrogenados administrados de forma endovenosa, semelhante àquela produzida por radioterapia (osteorradição). Apresenta-se com exposição de osso avascular, podendo estar associada a processo inflamatório, causando dor e dificuldade de função. A maioria dos casos de necrose relacionados a essa terapia medicamentosa, descrita na literatura, ocorreu após tratamento odontológico invasivo, como exodontia, o primeiro relato de uma possível osteonecrose dos ossos maxilares (ONB) em pacientes expostos a BPs nitrogenados foi relatada pela primeira vez em 2003. A partir daí relatos de casos e estudos retrospectivos mostraram aumento da ocorrência de osteonecrose em pacientes que fizeram ou fazem uso do BPs, especialmente os intravenosos. O conhecimento dos efeitos adversos de medicamentos tem fundamental importância na escolha das drogas a serem empregadas. Todavia, nem sempre se tem o conhecimento total dos possíveis efeitos indesejáveis dos fármacos indicados para determinadas doenças.

Assim, a associação causal entre um fármaco e seu efeito adverso pode vir a ser observada diversos anos após a liberação de seu uso. Em algumas situações, pode ser difícil estabelecer a associação da manifestação com o fármaco administrado, em função da diversidade de medicamentos usados por alguns pacientes. (BARBOSA, 2017; FLORES, 2016).

O tratamento da osteonecrose é bastante complexo e diversos protocolos terapêuticos vêm sendo descritos na literatura com índices variáveis de sucesso. Assim, pensando nessa forma de osteonecrose, a prevenção é fundamental, pois a maior parte dos casos é desencadeada por algum fator traumático, quadros infecciosos que levam ao rompimento da mucosa oral, infecção, exposição e necrose óssea. Alguns pacientes não apresentam evidências clínicas de osso necrótico, mas apresentam sintomas não específicos ou achados clínicos como, dor no ramo da mandíbula, que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular, dor no seio maxilar, que pode estar associada à inflamação e espessamento da parede do seio maxilar, função neurosensorial alterada, mobilidade dos dentes não ocasionados pela doença periodontal crônica, fístula periapical / periodontal que não está associada à cárie. (Marco Antonio T. MartinsAuro et al., 2009).

Nos achados radiográficos apresentam perda óssea alveolar ou reabsorção não causada pela doença periodontal crônica, mudanças no trabeculadoósseo e persistência de osso não extraído em tomadas de extração, espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura e diminuição do tamanho do espaço do ligamento periodontal) e aumento do canal alveolar inferior (GUPTA et al., 2013).

Estágio da Osteonecrose e tratamento indicado pela AAOMS.

a) Em risco - nenhum osso necrótico aparente em pacientes que tenham sido tratados com bisfosfonatos orais ou intravenosos. Nenhum tratamento é indicado e é realizada a educação paciente.

b) Estágio 0 - nenhuma evidência clínica de osso necrótico, mas achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas. O tratamento é gestão sistêmica, incluindo o uso de medicação para dor e antibióticos.

c) Estágio 1 - Osso ou fístulas necróticas e expostas que atingem os ossos em pacientes assintomáticos e não apresentam evidência de infecção. É realizado acompanhamento clínico em uma base trimestral, educação do paciente e revisão de indicações para a terapia contínua com bifosfonato.

d) Estágio 2- Osso ou fístulas necróticas e expostas que atingem os ossos associados à infecção como evidenciado pela dor e pelo eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta. Tratamento sintomático com antibióticos orais, bochecho com antibacteriano bucal, controle de dor, debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controlar a infecção.

e) Estágio 3 - osso exposto e necrótico ou uma fístula que detecta osso em pacientes com dor, infecção e maior e igual a um dos seguintes: osso exposto e necrótico que se estende para além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar e zigoma) resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação antral ou oral, ou osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou do assoalho sinusal. O tratamento é realizado com bochecho antibacteriano da boca, terapia antibiótica e controle da dor, debridamento cirúrgico ou ressecção para tratamento paliativo de longo prazo de infecção e dor. (AAOMS, 2014)

3.7 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Para pacientes que tomaram bisfosfonato oral por menos de 3 anos e também receberam corticosteróides concomitantemente, o médico deve ser contatado para considerar a descontinuação do bisfosfonato oral, pelo menos 3 meses antes da cirurgia oral, se as condições sistêmicas o permitirem, o bisfosfonato não deve ser reiniciado até ocorrer cicatrização óssea. O tratamento concomitante com corticosteróides pode aumentar o risco de

desenvolver BRONJ e que um pode reduzir esse risco. O protocolo preventivo deve incluir avaliação clínica e imagem odontológica oral antes do tratamento com BPs, na anamnese realizada durante o tratamento odontológico, o cirurgião-dentista deve estar alerta para identificar pacientes usuários crônicos de BPs e poder prevenir as complicações decorrentes do uso dessa droga. (JOMS, 2007)

Os oncologistas, por outro lado, devem solicitar aos pacientes que façam avaliação odontológica para eliminar focos de infecção, seguido de consultas odontológicas periódicas para eliminar possíveis fatores traumáticos, monitoramento do nível do metabolismo ósseo pelo CTx (Ctelopeptídeo) e orientação dos pacientes quanto aos riscos de desenvolverem a osteonecrose. Na anamnese realizada durante o tratamento odontológico, o cirurgião-dentista deve estar alerta para identificar pacientes usuários crônicos de BPs e poder prevenir as complicações decorrentes do uso dessa droga.

Os microrganismos encontrados com maior frequência nos ossos expostos são das espécies *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Selenomona*. Todos esses microrganismos são sensíveis à penicilina, sendo de primeira escolha para o tratamento não cirúrgico da doença, deixar de fumar e limitar a ingestão de álcool. Antes de iniciar a terapia com bisfosfonato intravenoso um exame detalhado e exames panorâmicos de raios-x da cavidade oral devem ser concluídos. Se for necessário um procedimento invasivo durante o tratamento com bisfosfonato, o uso deve ser interrompido, se necessário, deve ser interrompida durante o período de cicatrização. (Khan et al. 2008).

A opção de tratamento das lesões de ONMB, controle da dor, antibioticoterapia, uso de enxaguatórios bucais, suspensão do BF, terapia em câmara hiperbárica, laserterapia e desbridamento cirúrgico. Esses tratamentos, porém, nem sempre alcançam a resolução do quadro clínico – a prevenção é, sempre, a melhor opção. Os pacientes, nesses casos, devem ser muito bem

orientados quanto aos cuidados necessários à manutenção da saúde bucal e quanto aos métodos de higienização, e devem ser avaliadas clinicamente e radiograficamente, de preferência antes do início da terapêutica farmacológica. (Sabrina Meireles de Andrade et al., 2016).

O tratamento odontológico que inclui restaurações, tratamento endodôntico ou procedimentos cirúrgicos deve ser realizado previamente ao início da terapia com BFs. O teste do CTx (telo-peptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, ou ICTP) sérico, marcador de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise de colágeno tipo I, pode ser utilizado como parâmetro para avaliar o risco de desenvolvimento de ONMB. Recomenda-se que os pacientes com valores de CTx inferiores a 150 pg/mL entrem em contato com o médico que os assiste e que seja considerada a possibilidade de suspensão da droga por um período de 4–6 meses. Após esse período, o teste deve ser repetido, e se o valor ainda estiver abaixo de 150 pg/mL a recomendação da literatura é que se estenda o tempo de suspensão da droga por um período de 6–9 meses. Quando os valores do CTx não forem superiores a 150 pg/mL e a suspensão da droga não for possível, as orientações para o paciente quanto ao risco de desenvolvimento de ONMB devem ser reforçadas. Buscar uma forma de tratamento não invasiva deve ser sempre recomendado. (Brozowski et al., 2012).

A afirmação de que a suspensão de BF por três meses antes da cirurgia, como indicado pela AAOMS pode modificar ou não o risco do paciente desenvolver ONMB é controversa, isso porque a meia-vida dos BFs é de aproximadamente 10 anos, e seu uso prolongado resulta em acúmulo substancial da droga no esqueleto. Dessa forma, seria necessário um longo período de interrupção para eliminar o fármaco do organismo. Essa suspensão de medicação muitas vezes não é possível devido aos benefícios que a droga proporciona para o tratamento na prevenção de osteoporose e de metástases óssea. (Brozowski et al., 2012).

Para Pacientes que tomaram bisfosfonato oral por menos de 3 anos e não têm fatores de risco clínicos, não é necessária nenhuma alteração ou atraso na cirurgia planejada. Isso inclui todas e quaisquer cirurgias comuns aos cirurgiões orais e maxilofaciais, periodontistas e outros profissionais da Odontologia. No entanto, sugere-se que, se os implantes dentários forem colocados, o consentimento informado deve ser fornecido relacionado à possível falha no implante futuro e possível osteonecrose dos maxilares se o paciente continuar a tomar um bisfosfonato oral. Esses pacientes devem seguir um cronograma de controle regular. Também é aconselhável entrar em contato com o médico que originalmente prescreveu o bisfosfonato oral e sugerir o monitoramento de tais pacientes e considerar a dosagem alternativa do bisfosfonato, férias medicamentosas ou uma alternativa à terapia com bifosfonatos (JOMS, 2007).

3.8 Lasers de baixa intensidade

O Laserterapia tem potencial para aumentar o controle sobre a osteonecrose em maxilares. Num estudo clínico, observaram que a LLLT melhora os sinais clínicos do paciente que desenvolveu a osteonecrose, considerando sucesso a ausência de sinais de infecção, sintomatologia dolorosa, fístulas orais ou cutâneas e cicatrização da mucosa sobre o tecido ósseo. A laserterapia tem sido bastante utilizada para o tratamento desta condição, mostrando resultados benéficos à reparação tecidual. (Cristina de M. Izquierdo et al., 2011).

O efeito biomodulador do laser em um sistema biológico vivo baseia-se na teoria de que os fótons são absorvidos pelas bandas de absorção eletrônica ou bandas de vibração moleculares pertencentes a alguma molécula que age como um cromóforo ou fotorreceptor. A reparação e a regeneração do tecido ósseo dependem diretamente da circulação sanguínea local, portanto, o aumento da circulação decorrente da ação da TLBP pode acelerar o processo de osteogênese estimula a vascularização e a proliferação e diferenciação de osteoblastos, resultando num aumento do número e atividade de células

osteoblásticas diferenciadas, bem como na aceleração de formação óssea e atividade de fosfatase alcalina, As irradiações de laser de baixa potência aumentam significativamente o número de osteócitos viáveis no osso irradiado por um efeito positivo sobre a produção da matriz óssea. Na Implantodontia a osseointegração o laser de infravermelho -35j/cm² (1,0j) por ponto, 1 ponto no ápice de cada implante e ponto de casa crista marginal, 24 a 48 horas ou 72 horas após instalação para implante, mantém por 4 semanas, com 2 a 3 aplicações por semana. (Zanicotti DG et al., 2008).

3.9 Terapias Fotodinâmica. (PDT).

A terapia fotodinâmica antimicrobiana baseia-se na aplicação tópica de um agente corante fotossensibilizador, e após, aplicação de uma luz, em um comprimento de onda característico (630-880nm). Esta luz, por sua vez, estimula o fotossensibilizador, que a absorve, gerando as espécies reativas de oxigênio (ROS). Essas espécies são bastante citotóxicas aos micro-organismos corados pelo fotossensibilizador (POLI et al., 2018).

O dispositivo que produz energia luminosa através de um processo de amplificação óptica de acordo com a emissão estimulada de radiação eletromagnética, sendo sua vantagem como hemostasia, ausência de contato mecânico, capacidade regenerativa, capacidade de aumentar a produção de colágeno, reduzir a exsudação inflamatória e potencializar a revascularização e epitelização. Esta técnica inclui o uso de uma luz de baixa intensidade para estimular alterações bioquímicas não térmicas dentro das células. (Ruthinéia Diógenes Alves Uchôa Lins et al., 2012).

As aplicações do LLLT estão a aceleração do processo de cicatrização de feridas, melhora do reparo e remodelação óssea, restauração da função neural normal após lesão nervosa, redução da dor, estimulação da liberação de endorfina e modulação do sistema imunológico.(EVORLINO et al., 2019; POLI et al., 2019).

O azul de metileno é o corante mais empregado na a PDT, além do azul de toluidina, ambos com características físicoquímicas semelhantes (TARTAROTI et al., 2020).

A aplicação dessa terapia é considerada como uma ferramenta eficiente contra bactérias gram-negativas e gram-positivas, assim como para fungos, vírus e parasitas (POLI et al., 2019). A aPDT é uma forma de tratamento não invasivo que provoca a morte sem provocar resistência microbiana, nem efeitos colaterais ao paciente (RIBEIRO et al.,2018; TARTAROTI et al., 2020).

4. Reabilitação oral e complicações.

A osseointegração é definida como um tempo dependente do processo de cicatrização pelo qual a fixação rígida clinicamente assintomática de materiais aloplásticos é alcançada e mantida no osso durante o carregamento funcional. A aparência histológica se assemelha a uma anquilose funcional sem intervenção de tecido fibroso ou conjuntivo entre o osso e a superfície do implante. (ZARB e ALBREKTSSON, 1991).

A osseointegração da superfície do implante é o que permite que o implante seja submetido a cargas de mastigação, que são transmitidas ao osso (ALBERTINI, FERNANDEZ-YAGUE, et al., 2015). O tratamento odontológico prévio deve ser feito de maneira a eliminar dentes sem condição de restauração como exodontias, implantes, cirurgias endodônticas, cirurgias periodontais, devendo a mucosa do local da intervenção estar cicatrizada (14-21 dias) no momento do início da terapia; profilaxia, controle de cárie e tratamentos restauradores devem ser realizados continuamente, os pacientes com próteses totais ou parciais devem ser avaliados quanto à presença de áreas de trauma, especialmente na região lingual da mandíbula, por ser uma região mais propensa ao desenvolvimento da ONB. (Mariano Craveiro de Oliveira et al., 2015).

A prevenção odontológica é um dos fatores eficazes em diminuir o risco de desenvolvimento de ONB, mas não é capaz de eliminá-lo. Pacientes que irão iniciar tratamento com BFs devem apresentar boas condições de saúde oral, BFs orais podem se beneficiar da possibilidade de interrupção da terapia três meses antes da realização de procedimentos invasivos e a instalação de implantes osseointegrados e o reinício da mesma, no mínimo três meses após a cirurgia, levando desta maneira, a um menor risco para o desenvolvimento de complicações pós-operatórias e a ONB. Observa-se na literatura análise de implantes instalados em pacientes que utilizam BFs orais e apresentando índices de falha semelhantes aos de pacientes normorreativos. Relatos de

casos clínicos de pacientes que fazem uso ao longo prazo de BFs orais que foram reabilitados com implantes e desenvolveram ONB, fica claro que o tempo de uso dos BFs é um fator essencial. (Paulo Sérgio da Silva Santos et al 2011).

Os procedimentos de implantes dentários como fatores patogênicos de osteonecrose de mandíbula ainda não estão definidos e os problemas devido ao tratamento, assim como, a via de administração (oral ou intravenosa) deve ser um critério de exclusão para a inserção de implantes dentários. Alguns autores consideraram o tratamento com bisfosfonatos como contraindicação para implantes orais, e não apenas a inserção cirúrgica de implantes dentários, mas também a simples presença de implantes inseridos, foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose (FAVIA et al., 2015).

Segundo um estudo onde obteve sucesso de 95% em 100 implantes dentários instalados em 42 pacientes que tomaram bisfosfonatos orais e não apresentaram sinais de osteonecrose dos maxilares. Portanto, eles concluíram que não existe relação entre medicamentos orais que contenham bisfosfonato e falha no implante. Outros autores sugeriram que a exposição aos bisfosfonatos e a colocação do implante não afetam o sucesso do implante e não resultam em osteonecrose, seu acompanhamento de duração foi curto. (Bell e Bell 2008)

Lazarovici et al. (2010) acompanharam 27 pacientes que desenvolveram osteonecrose associado a implantes dentários e concluíram que esta condição é um efeito colateral do tratamento de bisfosfonato apresentado como uma complicação tardia. Eles sugeriram que os pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos que recebessem implantes dentários devem ser acompanhados por longos períodos, e aqueles que desenvolveram osteonecrose associado a implantes dentários devem ser submetidos a um tratamento de longo prazo com doxiciclina de 100 a 200 mg / d, e seus implantes dentários devem ser removidos apenas se a antibioticoterapia não conseguir aliviar os sinais e sintomas. A duração do tratamento com bisfosfonato nos estudos com casos

de osteonecrose variou de 3 meses a 120 meses (atingindo mais de quatro anos no máximo), portanto, todos eles demonstraram longa duração de tratamento. Esta informação pode estar relacionada ao fato. (Lazarovici et al.2010).

Em uma publicação pela American Dental Association, 2006 advertem que a instalação de implantes dentários ou regeneração óssea guiada envolve um risco aumentado de osteonecrose em pacientes submetidos a tratamento com bisfosfonatos (Gupta, 2013). É importante ressaltar que o último protocolo publicado pela AAOMS(19) ainda coloca a instalação de implantes osseointegrados em uma categoria de alto risco em pacientes oncológicos utilizando BFs endovenosos, contraindicando este procedimento por falta de trabalhos prospectivos bem delineados e com amostra representativa.(Paulo Sérgio da Silva Santos et al ., 2011).

5. DISCUSSÃO

Os dados da literatura apresentam-se escassos e controversos em relação à ocorrência da osteonecrose diante do tratamento com bifosfonato em relação a cirurgia com implantes dentários. De acordo com alguns autores, o tratamento com implantes predispõe pacientes, que fazem uso de bifosfonato à MRONJ mostrando que pacientes que recebem implantes dentários durante e após o tratamento com BPs tendem a desenvolver BRONJ mais rapidamente que pacientes que fazem uso de BPs após a instalação dos implantes (HOLZINGER et al.).

Marx e Stem em 2003 descreveram o primeiro caso de necrose óssea avascular associada ao uso de Bifosfonato em pacientes com mieloma. Na literatura cerca de 30% dos casos da osteonecrose pode ocorrer espontaneamente, porém em muitos casos por extração dentária como instalação de implante pode desencadear osteonecrose, tendo máximo de cuidado ao tratamento.

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) em 2007 definiu e padronizou a BRONJ como um processo ósseo destrutivo em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos que apresentam exposição óssea de mais de oito semanas de evolução, sem tratamento de radioterapia anterior.

Segundo JOMS, 2007 pacientes que tomaram bisfosfonato oral por menos de 3 anos não têm fatores de risco clínicos, não é necessária nenhuma alteração ou atraso na cirurgia planejada, o uso dessa medicação por via oral nem sempre apresenta osteonecrose, isso pode depender do tempo de tratamento, sugere-se que se os implantes dentários forem colocados, o consentimento informado deve ser fornecido referente à possível falha no implante futuro e possível osteonecrose dos maxilares se o paciente continuar a tomar bisfosfonato oral.

Ruggiero *et al.*, 2011 estabeleceram uma classificação clínica das lesões com base nos níveis de destruição do tecido ósseo e da sintomatologia, a qual tem sido amplamente utilizada para prognóstico e terapêutica da ONB. Para as terapias por via oral, trabalhos de revisão sistemática mostram uma prevalência baixa de ONB (1/10.000 a 1/100.000 pacientes e ano). Pacientes que tomaram bisfosfonato oral por menos de 3 anos e também receberam corticosteróides ao mesmo tempo ou em casos em que pacientes tomaram bisfosfonato oral por mais de 3 anos com ou sem medicamento esteróide concomitante, deve-se entrar em contato com o médico para considerar a interrupção do bisfosfonato oral por pelo menos 3 meses antes da cirurgia oral, se as condições sistêmicas possibilitarem, e o bisfosfonato não deve ser reiniciado até ocorrer reparo ósseo.

Bell e Bell 2008 um estudo onde obteve sucesso de 95% em 100 implantes dentários instalados em 42 pacientes que tomaram bisfosfonatos orais e não apresentaram sinais de osteonecrose dos maxilares. Portanto, eles concluíram que não existe relação entre medicamentos orais que contenham bisfosfonato e falha no implante. Outros autores sugeriram que a exposição aos bisfosfonatos e a colocação do implante não afetam o sucesso do implante e não resultam em osteonecrose, seu acompanhamento de duração foi curto.

Segundo DIMOPOULOS *et al.*, 2008 medidas preventivas diminuem em aproximadamente 3 vezes o risco de osteonecrose .

Javed e Almas (2010) mostram que a incidência de falha do implante foi mínima em pacientes que usam bisfosfonatos orais e intravenosos e concluiu que os implantes dentários em pacientes submetidos à terapia com esses medicamentos podem osseointegrar e permanecerem funcionalmente estáveis.

Lazarovici *et al.*, (2010) concluiu que efeitos colaterais com tratamento de bisfosfonato apresenta uma complicação tardia e sugere que os pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos ,que recebessem implantes dentários, devem ser acompanhados por longos períodos.

RUGGIERO et al., 2014 na comparação entre a instalação de um implante dentário e uma exodontia convencional, pode-se dizer que apesar do trauma comum ambas as cirurgias, na primeira situação o reparo se dará por primeira intenção, enquanto que em grande parte das exodontias ocorre cicatrização por segunda intenção, ou seja, com a ferida exposta ao meio bucal. Para garantir maior sucesso do tratamento e maior segurança ao paciente e ao cirurgião dentista, é importante que seja estabelecida uma comunicação entre o dentista e o médico, juntos podem realizar uma análise cuidadosa e para à instalação de implantes dentários. É importante avaliar o medicamento utilizado, bem como os riscos e benefícios da suspensão do tratamento previamente à cirurgia para instalação dos implantes dentários .

Os procedimentos de implantes dentários como fatores patogênicos de osteonecrose ainda não estão claros e as complicações devido ao tratamento, assim como, a via de administração (oral ou intravenosa) deve ser um critério de exclusão para a instalação de implantes dentários. Alguns autores consideraram o tratamento com bisfosfonatos como contraindicação para implantes orais, e não apenas a inserção cirúrgica de implantes dentários, mas também a simples presença de implantes inseridos foi identificada como fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose (FAVIA et al., 2015). Considerando os dados da literatura apresentado mesmo com todas as orientações em relação à prevenção e ao tratamento o risco que o cirurgião dentista assume quando decide intervir em um paciente que faz uso de bifosfonato havendo ou não a suspensão da medicação, mesmo com todos os cuidados pré e pós-operatórios ainda há risco de ocorrência de osteonecrose.

6. Conclusão

Conclui-se desse trabalho que a literatura apresenta controversos em relação à instalação de implantes em pacientes que fazem uso de bifosfonato. A comunicação do cirurgião dentista com o médico é fundamental para se tentar estabelecer um tratamento preventivo para a ONMB antes do início da terapia medicamentosa. O uso de laserterapia de baixa potência e fototerapia podem ter contribuído para melhora das lesões. Resultados e pesquisas podem contribuir para protocolos de prevenção de tratamento adequados para cada paciente. As terapias propostas para tratamento da osteonecrose dos maxilares, é um ponto crucial quanto da prescrição dos bisfosfonatos. O acompanhamento desses pacientes junto ao médico é fundamental, o implantodontista, deve orientar o paciente sobre riscos da osteonecrose potencializada por tais drogas, o tratamento deve ser realizado de forma individualizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BELL BM; BELL RE. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:1022–4.
2. Brozowski, M. A. et al. (2012) Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev. Bras. Reumatol.* 52(2):260-270.
3. BOYDE, A. Jaw bone necrosis and bisphosphonates: microanatomical questions. *BoneKEY-Osteovision.* 2006; 3 (9): 19-23.
4. CARL E MISCH. *Implantes Dentais Contemporâneos.* 3. ed. Augusta, Georgia: Mosby Elsevier, 2009.
5. CARL E MISCH. *Implantes Dentais Contemporâneos.* 3. ed. Augusta, Georgia: Mosby Elsevier, 2009
6. Estilo CL, Van Posnak CH, Williams T, Evtimovska E, Tkach L, Halpern JL. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: A retrospective study. *J Clin Oncol.* 2004;22(Suppl):8088
7. FERREIRA JÚNIOR, C. D., CASADO, P. L., BARBOZA, E. S. P. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos na Odontologia. *Rev. Periodontia.* 2007; 17 (4): 24-30. FILLEUL, O., CROMP
8. FILLEUL, O., CROMPOT, E., SASSEZ, S. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw a review of 2400 patient cases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010; 136 (8): 1117-24
9. Fontenele, J. W. N. et al. (2017) Bifosfonados associados à osteonecrose dos maxilares: uma análise bibliométrica. *Revista Bahiana de Odontologia.*,8(4):117-124

10. GEGLER, A. et. al. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. Rev. Bras. Cancerologia, Rio de Janeiro, v. 52, n. 1, p. 25-31, 200
11. Giro, G. et al. (2020) Impacto da osteoporose em implantes dentários: uma revisão sistemática. BJIHS, 2(5), 39-50.
12. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. J Oral Maxillofac Surg. 2010 Feb;68(2):337-43
13. GUPTA, S .et. al. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. Natl J Maxillofac Surg. 2013; 4(2):151–8
14. HASSUMI, J. S.; MOMESSO, G. A. C.; LIMA, V. N. de; POLO, T. O. B.; GARCIA JUNIOR, I. R.; FAVERANI, L. P. GradO - o58 O uso da laserterapia de baixa intensidade no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION, [S. I.], v. 5, 2016.
15. Heras Rincón I, Zubillaga Rodríguez I, Castrillo Tambay M, Montalvo Moreno JJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 Aug 1;12(4):E267-71. PMID: 17664910.
16. HOLZINGER, D. et al. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, v. 72, n. 10, p. 1937. e1-1937. e8, 2014.
17. KHAN, A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Can Famphysician Médecin Fam Can. 2008;54(7):1019–21

18. LAZAROVICI, TS. et. al. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw Associated With Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:790–6.
19. Madridc, Sanz MW. Impact do sistemicamente administrados bisfosfonatos sobre a terapia de implante oral? Uma revisão sistemática. *Clin. Oral Impl. Res* 20 (Suppl.4), 2009/ 87-95;
- 20.
- Martins MAT et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Ver Bras Hematol Hemoter* 2009;31(1):41-46
21. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ* 2008; 72(8):919–29.
22. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov;63(11):1567-75.
23. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7.
24. MATTIS, F.; GOMES, F. V.; MAYER, L. Perda tardia de implante dentário devido a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso clínico. *ImplantNews*
25. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 15;21(22):4253-4.
26. McClung MR. Dados atuais de densidade mineral óssea sobre bifosfonatos na osteoporose pós-menopausa. *Osso.* 1996 Nov;19(5 Suppl):195S-198S. DOI: 10.1016/s8756-3282(96)90165-9. PMID: 8922662.

27. Mourão et al. Osteonecrosis maxilar secundario al tratamiento conzoledronato: a proposito de tres casos Aten Primaria.2010;429(10):534-537;Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos:revisão da literatura.Rev. Bras.Cir. Cabeça Pescoço, v42, nº 2,p. 113-117, abril/ maio / junho 2013;
28. OLIVEIRA, MA. et. al. Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo 2014;59(1):43-8.
28. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos Mariana Aparecida Brozowski, Andreia Aparecida Traina, Maria Cristina Zindel Deboni, Márcia Martins Marques, Maria da Graça Naclério-Homem
29. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. Oral Dis. 2005 Nov;11(6):365-9.
30. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Med J Aust. 2005 Apr18;182(8):417-8
31. Rev. bras. cir. cabeça pescoço ; 40(4)dez. 2011
32. Rev. Bras. Odontol. vol.70 no.2 Rio de Janeiro Jul./Dez. 2013
33. RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw— 2014 update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014. RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; CARLSON
34. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004 May;62(5):527-34. doi: 10.1016/j.joms.2004.02.004. PMID: 15122554.
- 35 Res. 2014;25:632–40. doi: 10.1111/cir.12088

36. SILVEIRA, F. M. et. al. Microscopic Evaluation of the Effect of Oral Microbiota on the Development of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws *iDec*; 7(4): e3.
37. Shibli, J. A., Aguiar, K. C., Melo, L., D'ávila, S., Zenóbio, E. G., Faveri, M., Iezzi, G., & Piattelli. A. (2008) Comparação histológica entre implantes recuperados de pacientes com e sem osteoporose. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 37: 321-327.
38. Spezzia, S. (2017) Manifestações ósseas bucais da osteoporose. *Rev. Ciênc. Méd.*, 26
39. Vargas, R. M., & Schmitt, E. A. (2016) Os efeitos da osteoporose na cavidade bucal e a contribuição do cirurgião dentista: revisão de literatura. 2016. 30p.
40. VIDAL-REAL, C. et. al. A. Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20:e267–72
41. Volume 112, Edição 7, 1 de Outubro de 2008, Páginas 2709-2712
42. 2014 abr;40(3):143-8. doi: 10.1016/j.semerg.2013.05.005. Epub 2013 setembro 1.

