



**HEITOR ROLIM RUOTOLO**

**AS INFLUÊNCIAS DOS BIFOSFONATOS NA IMPLANTODONTIA**

**NOVA ALIANÇA DO IVAÍ**

**2019**

**HEITOR ROLIM RUOTOLO**

**AS INFLUÊNCIAS DOS BIFOSFONATOS NA IMPLANTODONTIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de especialização em Implantodontia na Faculdade, Facsete Faculdade Sete Lagoas.

NOVA ALIANÇA DO IVAÍ

2019

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Marinilda Rolim e Edson Ruotolo pela importância que representam pra mim,á minha esposa Andréia Ribeiro que é minha companheira e caminha ao meu lado ajudando em minhas decisões,ao meu filho André por trazer luz e alegria para a minha vida. Aos meus irmãos Mailson Aurélio Rolim Ruotolo e Wagner Rolim Ruotolo por me apoiarem e me incentivarem e a todos os meus familiares. E também ás pessoas muito especiais que me ajudaram a tornar esse sonho possível, meu avô Antonio Ferrari Rolim e minha madrinha Ivanete Tinti,pessoas pelo qual tenho uma imensa admiração.

*“Não vos amoldeis às estruturas deste mundo,  
mas transformai-vos pela renovação da mente,  
a fim de distinguir qual é a vontade de Deus:  
o que é bom, o que Lhe é agradável, o que é perfeito.  
(Bíblia Sagrada, Romanos 12, 2)*

## RESUMO

Os bifosfonatos foram introduzidos na classe médica como medicamentos inibidores de doenças osteodegenerativas, estão associados à melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes portadores de patologias ósseas como doença de Paget, metástases ósseas, osteogênese imperfeita, hipercalcemia maligna e com osteoporose grave. Esses medicamentos afetam a remodelação óssea por meio de diminuição da reabsorção óssea. O conhecimento sobre cada um dos tipos de bifosfonatos, sua composição, apresentação, mecanismo de ação, posologia, benefícios e efeitos adversos é importante para o entendimento destes e sua implicação na implantodontia. Na atualidade, é amplamente discutido o risco de osteonecrose dos maxilares associada ao uso desses medicamentos. Os bifosfonatos são conhecidos desde a metade do século XIX e sua primeira síntese farmacêutica foi realizada na Alemanha, em 1865. Os bifosfonatos são compostos farmacológicos caracterizados pelo alto tropismo ao tecido ósseo com grande afinidade pelo cálcio e pela hidroxiapatita, e causa maior acúmulo desse mineral em regiões com alta atividade óssea com a maxila e mandíbula. Os bifosfonatos podem atuar como coadjuvante no tratamento de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos bucais na implantodontia. Esses medicamentos vêm sendo utilizados mundialmente em larga escala e se estima que mais de três milhões de pacientes com câncer no mundo tenham recebido tratamento com bifosfonatos intravenosos, como ácido zoledrônico (ZometaR), desde sua introdução, além de um grande número de pacientes que recebem bifosfonatos orais, como alendronato (FosamaxR) e risedronato (ActonelR) para o tratamento de osteoporose pós menopausa. Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura sobre o uso de bifosfonatos no contexto da Odontologia, principalmente por ser uma possível alternativa para a redução da perda e aumento da densidade óssea, bem como pela possibilidade do aparecimento de osteonecrose dos maxilares, o que requer medidas terapêuticas e preventivas no envolvimento de práticas invasivas.

**Palavras-chaves:** bifosfonatos; risedronato, osteonecrose, Osteoporose, implantodontia.

## ABSTRACT

Bisphosphonates were introduced into the medical class as medicines that inhibit osteodegenerative diseases, are associated with a significant improvement in the quality of life of patients with bone diseases such as Paget's disease, bone metastases, osteogenesis imperfecta, malignant hypercalcemia and with severe osteoporosis. These medications affect bone remodeling by decreasing bone resorption. The knowledge about each type of bisphosphonates, their composition, presentation, mechanism of action, posology, benefits and adverse effects is important for the understanding of these and its implication in implantology. At present, the risk of osteonecrosis of the jaws associated with the use of these drugs is widely discussed. Bisphosphonates have been known since the mid-19th century and their first pharmaceutical synthesis was performed in Germany in 1865. Bisphosphonates are pharmacological compounds characterized by high tropism to bone tissue with high affinity for calcium and hydroxyapatite, and cause greater accumulation of this mineral in regions with high bone activity with the maxilla and mandible. Bisphosphonates can act as a coadjuvant in the treatment of patients submitted to oral surgical procedures in implantology. These drugs have been used globally on a large scale and it is estimated that more than 3 million cancer patients worldwide have received intravenous bisphosphonates, such as zoledronic acid (Zometa®) since its introduction, in addition to a large number of patients receive oral bisphosphonates, such as alendronate (Fosamax®) and risedronate (Actonel®) for the treatment of postmenopausal osteoporosis. This paper aims to review the literature on the use of bisphosphonates in the context of dentistry, mainly because it is a possible alternative for reduction of loss and increase of bone density, as well as the possibility of osteonecrosis of the jaws, which requires therapeutic and preventive measures in the involvement of invasive practices.

**Key-words:** bisphosphonates, risedronate, osteonecrosis, osteoporosis, implantodontia

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – BIFOSFONATOS . . . . .	9
Figura 2 – BRONJ . . . . .	13
Figura 3 – RAIIO X BUCAL . . . . .	13
Figura 4 – NECROSE ÓSSEA . . . . .	26

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO . . . . .	8
1.1	Tipos de bifosfonatos . . . . .	9
1.1.1	Biofosnatos em implantodontia . . . . .	11
2	MECANISMO DE AÇÃO . . . . .	18
2.1	Implicações Odontologicas Dos Biofosnatos . . . . .	19
2.2	Biofosnatos e mecanismo de ação e farmacologia . . . . .	21
2.3	Biofosnatos mecanismo de absorção e excreção . . . . .	23
2.4	Efeitos adversos . . . . .	24
3	OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS A BRONJ . . . . .	25
3.0.1	Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (ONMAB) . . . . .	28
3.1	Prevenção . . . . .	29
3.1.1	Fatores de risco . . . . .	32
4	A INFLUÊNCIA DA OSTEOPOROSE NA ODONTOLOGIA	35
	Conclusão . . . . .	38
	REFERÊNCIAS . . . . .	41

## 1 INTRODUÇÃO

Bifosfonatos são medicamentos inibidores da atividade osteoclástica (células que fazem a remoção de osso antigo), propiciando um tecido de alta densidade, utilizados no tratamento de doenças osteodegenerativas como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia e em pacientes oncológicos com metástases ósseas de tumores sólidos e mieloma múltiplo. Além de reduzir o tempo de vida útil e a função dos osteoclastos, interferindo no processo de remodelação óssea, também inibem os mediadores da inflamação, influenciando no reparo das lesões ósseas. O tecido ósseo adulto é caracterizado pela presença de cálcio e fosfato, na forma de cristais de hidroxiapatita, elemento responsável pela função de apoio mecânico pelo qual os bifosfonatos têm alta afinidade, o que pode explicar o longo período de retenção no tecido ósseo, podendo ultrapassar os 10 anos. Pelo fato de não serem metabolizados, acredita-se que o uso prolongado possa afetar a remodelação óssea por muitos anos, mesmo após a interrupção do tratamento, o que deve ser levado em consideração nos tratamentos odontológicos. Os bifosfonatos são análogos sintéticos não metabólicos dos pirofosfatos, e previnem a formação e a agregação dos cristais de fosfato de cálcio e bloqueiam a transformação de fosfato de cálcio amorfo dentro da hidroxiapatita, apresentando, em sua estrutura, dois grupos fosfatos (PO) ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2. A cadeia R1, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas, além de proporcionar, junto aos grupamentos fosfatos, alta afinidade ao tecido ósseo. A cadeia R2 é responsável pela potência antirreabsortiva e pelo mecanismo de ação farmacológico.

Estrutura química do Pirofosfato:  $O = P - O - P = O$  (hidrolisável), estrutura química do Bifosfonato:  $O = P - C - P = O$  (não hidrolisável). As modificações nas estruturas químicas dos bifosfonatos aumentam as diferenças entre as concentrações necessárias de atividade de antirreabsorção e de inibição da mineralização da matriz óssea. O recrutamento e a atividade de osteoclastos são reduzidos, e a interatividade osteoblasto/osteoclasto é alterada. Como os bifosfonatos não são metabolizados, eles são mantidos dentro do osso por um período de até 10 anos. Esses medicamentos também apresentam potentes propriedades antiangiogênicas pela sua habilidade em reduzir os níveis circulantes do fator de crescimento endotelial vascular, pelo menos em pacientes com câncer de tórax com metástase óssea. A substituição do oxigênio pelo carbono, no centro da molécula, torna os bifosfonatos resistentes à hidrólise, resultando em uma longa meia-vida e causando o acúmulo na matriz. No nível celular, a inibição da atividade dos osteoclastos é seguida por outra diminuição mais lenta da taxa de formação óssea e da taxa mais baixa de turnover ósseo, a qual é alcançada de três a seis meses do início do tratamento, melhorando a arquitetura trabecular e cortical, aumentando a densidade mineral, ou seja,

cumprindo a função de amenizar o risco de fraturas. Moraes alerta que, na verdade, não só os bifosfonatos, mas todos os medicamentos antirreabsortivos alteram o metabolismo ósseo, principalmente no esqueleto facial, em que o turnover ou a remodelação óssea é maior.

Esses medicamentos têm mais de 40 anos de história, e isso equivale ao tempo de prática de muitos dentistas e, provavelmente, é muito superior ao tempo de sobrevivência dos tratamentos odontológicos. Em mais de 40 anos, a pirâmide populacional brasileira se inverteu, e serão atendidos cada vez mais pacientes com 50-60 anos, uma faixa de idade correspondente ao começo da menopausa, com a perda do efeito protetor do estrogênio (isto é, inibindo diretamente a formação/vida dos osteoclastos, ou indiretamente pela redução da permeabilidade gástrica e, assim, do estímulo para liberação de citocinas e ativação dos osteoclastos). “Há mais de 20 anos, os efeitos desses medicamentos (osteonecrose) foram presenciados na boca, sendo mais intensos nos pacientes com câncer que usam bifosfonatos intravenosos e, desde então, algumas recomendações têm sido propostas, principalmente porque em diversas necessidades odontológicas, que incluem desde a extração dentária até a colocação de implantes, a cicatrização da ferida estará comprometida”, relata Paulo Rossetti, doutor em Reabilitação Oral. Exemplos de bifosfonatos Figura 1.

Figura 1 – BIFOSFONATOS



Fonte: AUGUSO (2005, p. 9)

### 1.1 Tipos de bifosfonatos

O Etidronato, Tiludronato, Alendronato, Risendronato, bandronato, Pamidronato, Zolendronato.

- Etidronato de sódio foi o primeiro bifosfonato a surgir na década de 1980, ele era utilizado no tratamento de calcificações hipertróficas desenvolvidas por meio de injúrias ósseas e para a limitação da produção de tecido ósseo pela doença de Paget. O etidronato um bifosfonato que não contém hidrogênio em sua fórmula, sendo o de menor potência relativa do grupo;

- Tiludronato é um bifosfonato não hidrogenado, um pouco mais potente que o etidronato. Ele tem sua prescrição, que é menos frequente, limitada à doença de Paget;

- Alendronato de sódio possui nitrogênio em sua composição, o que aumenta relativamente a potência dos bifosfonatos hidrogenados. A sua permanência no tecido ósseo chega a 10 anos, é o fármaco mais utilizado para o tratamento de osteopenia e osteoporose.

Capítulo 1. Introdução 10

- Risedronato é um bifosfonato hidrogenado e é a segunda medicação mais utilizada para o tratamento de osteopenia e osteoporose e pode permanecer até 10 anos no tecido ósseo. Assim como o alendronato de sódio.

- Ibandronato também é um bifosfonato hidrogenado. Ao contrário das outras medicações prescritas por via oral, formulação de 150mg que permite sua utilização uma única vez no mês. O ibandronato também pode ser utilizado diariamente em outra apresentação, a de 2,5mg.

- Pamidronato foi introduzido no mercado no início da década de 1990, sendo o primeiro bifosfonato administrado por via endovenosa para o tratamento de pacientes com câncer no tecido ósseo com múltiplos mielomas, pacientes com metástases de câncer de seio e de próstata e no controle de hipercalemia maligna. O pamidronato é um bifosfonato hidrogenado de alta potência usualmente administrado no consultório do médico oncologista na dose de 90mg durante infusão de 15 minutos a cada 3 a 4 semanas.

- Zolendronato, também conhecido como ácido zolendrônico, é o bifosfonato hidrogenado para uso endovenoso mais potente do mercado. É administrado na dose de 4mg pela via endovenosa a cada 3 a 4 semanas. Sua potência relativa é estimada em aproximadamente 10 mil vezes a do etidronato (primeiro bifosfonato a surgir na década de 1980). Apresenta uma permanência no osso superior a 10 anos. Os bifosfonatos podem ser divididos em três classes:

- primeira geração – utilizada inicialmente para inibir calcificações ósseas ectópicas e, mais tarde, como medicamento inibidor da reabsorção do osso, como, por exemplo, o etidronato;

- segunda geração – utilizada principalmente para inibir a reabsorção óssea, e não na prevenção da mineralização do osso, como, por exemplo, o tiludronato;

- terceira geração – composta pelos aminobifosfonatos, que são caracterizados por maior potência do que as gerações anteriores, como, por exemplo, o alendronato, o pamidronato, o risedronato e o zolendronato. Bifosfonatos intravenosos com potência elevada têm demonstrado modificar a progressão de metástase em várias formas de câncer, especialmente o de mama. Estudos em mulheres com esse tipo de câncer que receberam zolendronato tiveram uma redução de 36 por cento de risco recorrente da doença, ou um novo câncer na outra mama, ou ainda metástase óssea em comparação com mulheres que

não receberam a terapia. Outros bifosfonatos, como o medronato (R1 e R2= H) e o oxidronato (R1= H, R2=OH), são misturados com tecnécio (Tc) radioativo e são injetados para imagem óssea e detecção de doença nos ossos. Mais recentemente, os bifosfonatos têm sido utilizados para reduzir taxas de fraturas em crianças portadoras de osteogênese imperfeita (GNAT M 2009). Os bifosfonatos não nitrogenados atuam competindo com a adenosina trifosfato (ATP) nos osteoclastos e ativando o processo de apoptose dessas células. Por serem rapidamente metabolizadas, seu potencial de ação é reduzido. Os bifosfonatos nitrogenados, por sua vez, além de induzir o processo de apoptose, inibem a ação da farnesil difosfato sintase, uma enzima necessária à síntese de lipídios isoprenólicos, interrompendo a cadeia de ligações proteicas necessárias para a função osteoclástica. Por apresentarem nitrogênio em sua estrutura molecular, essas drogas não são metabolizadas e se acumulam no tecido ósseo agindo por longos períodos; portanto, são mais potentes que os compostos não nitrogenados. De acordo com a sua indicação, essas drogas podem ser administradas por via oral, principalmente quando prescritas para o tratamento de osteoporose, ou por via endovenosa em pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico.

### 1.1.1 Biofosnatos em implantodontia

Existe uma associação entre a utilização dos bifosfonatos e o aparecimento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos (BRONJ - Bisphosphonated Related Osteonecrosis of the Jaw), que é definida como uma necrose óssea na região bucomaxilofacial, que persiste por mais de oito semanas sem cicatrização, principalmente após intervenção traumática, em pacientes que utilizaram ou utilizam bifosfonatos, sem histórico de radioterapia de cabeça ou pescoço. O uso clínico destes medicamentos teve início em 1994. Em 2004 foi publicado o primeiro relato que alertavam sobre a osteonecrose dos maxilares, principalmente quando por via endovenosa. A causa não é bem esclarecida, mas parece ser o resultado de uma complexa interação entre metabolismo e a remodelação óssea, trauma local, má vascularização sanguínea infecção e uso dos bifosfonatos.

A potência e a duração do tratamento têm relação direta com o quadro de osteonecrose. Pacientes submetidos a cirurgias bucais apresentam risco sete vezes maiores, sendo a mandíbula mais afetada que a maxila. A osteonecrose associada aos bifosfonatos pode ocorrer de forma espontânea, e pode estar associada a condições médicas ou odontológicas específicas. A colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com bifosfonatos ainda é alvo de debate, sendo sua contraindicação sendo via oral ou endovenosa e o tempo de uso do fármaco (acredita-se que a partir de 2 anos os riscos são maiores). A osseointegração que é um tecido ósseo vital do implante pode ser prejudicada. Se o osso ao redor da superfície do implante apresentar uma concentração média ou alta de bifosfonatos, a remodelação e a renovação do osso estarão, com aumento do risco de osteonecrose. Logo, a instalação de implantes em pacientes sob terapêutica pode apresentar algumas limitações e considerações. O paciente interessado em colocar implantes dentários, primei-

ramente passa por uma criteriosa avaliação do cirurgião implantodontista para assegurar que ele é um bom candidato a recebê-los. Um dos critérios avaliados é o uso contínuo de medicamentos, principalmente os utilizados para tratamentos de doenças relacionadas com a perda mineral óssea, como a osteoporose e alguns tipos de câncer. Alguns medicamentos utilizados para tratamento dessas doenças possuem substâncias da classe dos bifosfonatos, que têm a função de fortalecer a matriz óssea tornando-a mais resistentes à fraturas. Porém, a formação óssea em excesso na região da mandíbula e dos maxilares dificulta a nutrição do osso e a perfuração para colocação de implantes dentários nessas condições pode causar uma osteonecrose e a perda definitiva dos implantes, além de outras complicações.

Portanto, o uso contínuo destas substâncias é contra indicado nos meses anteriores e posteriores a cirurgia para colocação de implantes dentários. É extremamente importante que o paciente seja sincero em declarar ao cirurgião implantodontista sobre qualquer medicamento que esteja tomando antes de se submeter à uma cirurgia odontológica. O tratamento deve ser feito em integração com o médico que receitou o medicamento e ele deve avaliar possibilidade de suspendê-lo por um determinado tempo (pelo menos três meses antes e três meses após a cirurgia). A decisão de interromper o medicamento é do médico, primeiro com base no risco de fratura pela densidade óssea baixa, e não pelo risco potencial de se desenvolver osteonecrose. O médico também devera solicitar exames laboratoriais para monitoramento das substâncias no organismo e exames de imagem para avaliar as atuais condições ósseas da mandíbula e maxilares. A partir do momento que os pacientes começam a usar medicamentos como os bifosfonatos, o risco aumenta, principalmente em pessoas acima dos 65 anos, com doença periodontal, que fazem uso de próteses dentárias, tabagistas e diabéticos. O Cirurgião-dentista deve investigar a história médica do paciente com relação à osteoporose, osteopenia e uso de agentes antirreabsortivos.

A interação Médico–Dentista diminui a incidência da doença. A discussão dos riscos e benefícios do tratamento dentário deve ser feita de maneira clara e objetiva. Devem-se explicar ao paciente os riscos de desenvolver a doença, o significado clínico, consequências e formas de tratamento. Alguns exames podem ser utilizados para ajudar no diagnóstico e no planejamento cirúrgico. A interrupção do tratamento com os Bifosfonatos pode não eliminar o risco de desenvolver a osteonecrose dos maxilares. Se um paciente quer colocar implante dentário e está fazendo tratamento com bifosfonatos, é essencial uma avaliação adequada e saber, exatamente, quanto tempo o paciente está fazendo uso desse medicamento. Isso é extremamente importante para o diagnóstico e o planejamento dos implantes dentários. Em alguns casos, é recomendável que os pacientes interrompam o tratamento com bifosfonatos alguns meses antes de iniciar o tratamento com implantes dentários, porque a utilização desse medicamento é uma contraindicação para a colocação dos implantes. Nos pacientes que tomam bifosfonato, o osso não é renovado, torna-se esclerótico e, com o tempo, fica exposto. Clinicamente, o que se observa é uma região

de necrose. Estas lesões geralmente se desenvolvem em áreas que ocorreram a cirurgia, incluindo extrações. Exemplo na figura 2

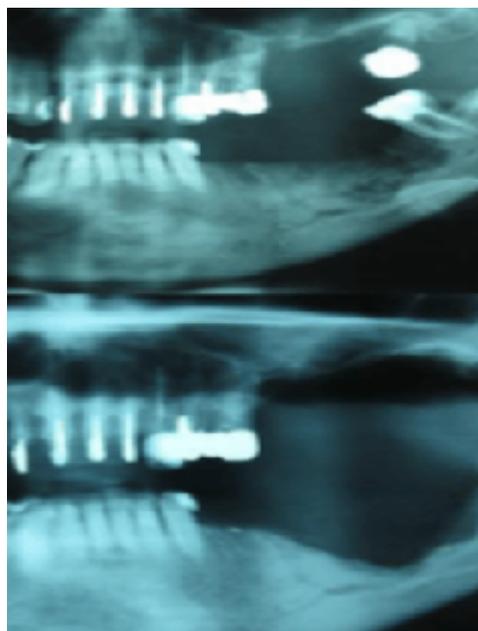
Figura 2 – BRONJ



Fonte: AMORIN (2018, p. 13)

A BRONJ (Bisphosphonated Related Osteonecrosis of the Jaw) aparece como perda da continuidade da mucosa bucal com exposição do osso subjacente, podendo ser extremamente dolorosas, persistentes e não responder aos tratamentos convencionais. Assim, a osteonecrose dos bifosfonatos é uma complicação séria, que pode trazer grande morbidade e sequelas aos pacientes. Exemplo Raio x bucal figura 3.

Figura 3 – RAIO X BUCAL



Fonte: AUGUSO (2005, p. 13)

Os bifosfonatos impedem que o osso velho e afetado seja removido do organismo: com o uso cumulativo, é possível ter fraturas ao longo do tempo. Uma vez ingerido ou

injetado, o medicamento se liga ao tecido ósseo e não se solta mais. Metade desta carga medicamentosa só é eliminada após 11 anos. A forma injetável se acumula quase 140 vezes mais do que a forma oral. . Passar por um período de interrupção do medicamento pode melhorar o quadro clínico em pacientes que fazem uso oral do bifosfonato. Neste período, os osteoclastos reabsorve novamente o osso velho (já contaminado pelo bifosfonato). Assim, o bifosfonato está novamente livre para entrar na corrente sanguínea, medula óssea etc. A prevenção é extremamente importante, o cirurgião-dentista deve fazer a orientação quanto à higiene bucal e eliminação de focos infecciosos ou irritativos em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, deve ser feito também a avaliação odontológica a pacientes candidatos à radioterapia de cabeça e pescoço. Assim, alguns esclarecimentos são necessários junto ao seu paciente, que já faz uso do medicamento ou pode fazer por recomendação médica.

Não há contraindicação total para cirurgia, mas é necessário minimizar procedimentos que afetem o periósteo, ou seja, intraósseos. Grande parte dos estudos sobre a efetividade dos bifosfonatos associada à instalação de implantes osseointegráveis foi realizada em laboratório, não apresentando resultados fiéis para seu uso clínico. Segundo Chacon et al.<sup>6</sup> (2006), a administração de alendronato uma semana antes do procedimento cirúrgico, estendendo-se pelo período de osseointegração em implantes instalados em tíbia e fêmur de coelhos, não interfere na mineralização e osseointegração num período de seis semanas. Meraw et al.<sup>28</sup> (1999) avaliaram a influência do revestimento de implantes com alendronato sobre o tecido ósseo periimplantar em cães, concluindo que o bifosfonato aumentou significativamente a neoformação e a densidade óssea.

O risco de desencadeamento de um processo de BRONJ devido ao trauma decorrente do procedimento cirúrgico deixa dúvidas sobre a segurança da instalação dos implantes. Até a publicação dos primeiros trabalhos associando o uso de bifosfonatos com o desenvolvimento de osteonecrose, as cirurgias para instalação de implantes osseointegráveis em pacientes fazendo uso desses medicamentos eram realizadas sem alterações de protocolos cirúrgicos. Grant et al.<sup>27</sup> (2008) avaliaram 115 pacientes que faziam uso de bifosfonatos orais e foram submetidos à instalação de implantes. Verificando a incidência de BRONJ pós-operatória, não sendo encontradas lesões em nenhum paciente, concluíram que o uso do medicamento não interfere no sucesso do tratamento. Entretanto, Marx et al.<sup>18</sup> (2007), ao avaliarem trinta pacientes que desenvolveram quadros de BRONJ, verificaram que em dois casos (6,7 por cento) o processo foi desencadeado pela instalação de implantes osseointegráveis. De qualquer modo, ainda que não existam evidências suficientes para a contraindicação de cirurgias eletivas dentoalveolares em pacientes que fazem uso de bifosfonatos via oral por um período inferior a três anos, todos os pacientes devem ser questionados sobre seu uso e alertados sobre os possíveis riscos e benefícios inerentes aos procedimentos.

Em 2006, a American Dental Association (ADA) publicou diretrizes para a rea-

lização de tratamentos cirúrgicos em pacientes que fazem uso constante de bifosfonatos orais. De acordo com o documento, planejamentos cirúrgicos que envolvam periósteo ou osso medular em múltiplos sextantes devem ser realizados em etapas, atuando sobre um sextante ou dente por vez, associado ao uso de colutórios e antimicrobianos. Os demais sextantes só devem ser manipulados após um período de dois meses de acompanhamento, sem a incidência de qualquer alteração patológica da área previamente operada. Apesar da controvérsia sobre a suspensão ou manutenção da medicação durante o período pré e pós-operatório, a ADA (American Dental Association) sugere a descontinuidade do tratamento por um período mínimo de três meses para pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais por mais de três anos, ou que façam uso concomitante de corticosteroides. É necessário chamar atenção para o fato de que os estudos relativos à implantodontia se referem ao uso de bifosfonatos orais, que, segundo a literatura, apresentam menor incidência de osteonecrose. Os protocolos cirúrgicos para pacientes que fazem uso de bifosfonatos endovenosos devem ser diferenciados, uma vez que não existem relatos associando a instalação de implantes com os medicamentos administrados via endovenosa. Bifosfonatos versus distração osteogênica Desde 1992, quando o primeiro trabalho foi publicado por McCarthy et al., a distração osteogênica vem sendo constantemente utilizada como método de tratamento para correções de defeitos esqueléticos na região maxilofacial.

Para que o processo de neoformação óssea durante o tratamento seja adequado, alguns estudos relatam que a taxa de distração deve ser, em média, de 1 mm por dia, ainda que esses valores possam variar entre diversos autores. Taxas inferiores podem resultar em consolidação prematura e o aumento na dimensão óssea planejada pode não ser obtido, ao passo que valores superiores podem gerar danos à região da distração, impedindo a correta consolidação do tecido ósseo. Novos estudos têm sido realizados com o intuito de promover a aceleração da formação e maturação óssea. Com esse objetivo, células autógenas, fatores de crescimento, hormônio, matriz óssea desmineralizada, sulfato de cálcio e estimulação elétrica ou ultrassônica vêm sendo utilizados com resultados contraditórios e inexpressivos. Assim como na implantodontia, poucos são os estudos referentes ao uso dessas drogas em associação com esse método terapêutico; na sua maior parte, são estudos laboratoriais com eficácia clínica ainda a ser comprovada. Pampu et al.<sup>10</sup> (2006) avaliaram os efeitos da administração sistêmica de 0,1 mg/kg de zolendronato na densidade mineral em distrações osteogênicas com ativação de 0,5 mm a cada 12h em mandíbulas de coelhos, demonstrando que o uso do bifosfonato aumentou significativamente a densidade óssea do osso neoformado após a distração.

O estudo de Tekin et al.<sup>7</sup> (2008) comparou o efeito da administração pós-operatória de alendronato em distrações osteogênicas em coelhos com ativação de 1 mm ou 2 mm ao dia, avaliando os resultados radiográfica e histologicamente. Foi constatado nesse estudo que a administração de alendronato durante o período de distração osteogênica foi efetiva na aceleração da neoformação óssea em ambos os grupos, sugerindo que o uso da

medicação permite a ativação de até 2 mm diários.

Garcia-Moreno et al.<sup>31</sup> (1998) constataram que altas doses de alendronato inibem a proliferação dos osteoblastos, o que prejudicaria o resultado pós-operatório. Como não existem protocolos de administração, novos estudos sobre a administração de bifosfonatos em pacientes submetidos à distração osteogênica ainda são necessários para a obtenção da dose adequada para o uso clínico. Entretanto, os estudos prévios demonstram que o uso desses medicamentos é promissor na aceleração da neoformação óssea em distrações osteogênicas. Na cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial, a utilização de enxertos ósseos é frequentemente necessária para diversos fins, como a reconstrução de defeitos ósseos, correção de fissuras palatinas e viabilização de rebordos alveolares para instalação de implantes osseointegráveis. Seu uso, porém, pode ser prejudicado pelo processo de reabsorção do enxerto com o passar do tempo, levando a resultados insatisfatórios. Com o intuito de minimizar o processo de reabsorção dos enxertos, estudos com inibidores da atividade osteoclástica, como os bifosfonatos, vêm sendo realizados com resultados promissores. Altundal et al.<sup>11</sup> (2007) avaliaram a ação da administração subcutânea diária de alendronato (0,25 mg/Kg) sobre enxertos ósseos realizados em ratos por um período de 12 semanas. A análise histológica revelou uma redução significativa da quantidade e do tamanho dos osteoclastos, assim como das lacunas na periferia do enxerto, quando comparadas ao grupo de controle, que recebeu a administração de solução salina.

Bell e Bell<sup>15</sup> (2008) reavaliaram trinta pacientes que faziam uso de bifosfonatos orais e foram submetidos à enxertia óssea para posterior instalação de implantes osseointegráveis, totalizando 68 enxertos, tendo observado falha em apenas um caso. Os enxertos foram realizados com osso autógeno, membranas de colágeno e materiais xenógenos, não tendo sido relatadas deiscências ou processos infecciosos de particular importância. Em virtude da atividade a longo prazo da maioria dos bifosfonatos utilizados atualmente, a reconstrução dos defeitos provenientes da ressecção da peça patológica num leito com vascularização comprometida pode ser inviável. Desse modo, a utilização de enxertos microvascularizados tem sido indicada com resultados satisfatórios. De acordo com Ferrari et al.<sup>4</sup> (2008), o enxerto de fíbula é a opção mais indicada, uma vez que proporciona quantidade de osso satisfatória para a reconstrução mandibular, devolvendo o contorno facial e permitindo a instalação de implantes osseointegráveis para a reabilitação protética. Nesse estudo, os autores apresentam um caso clínico de reconstrução total de mandíbula após mandibulectomia, em virtude da extensa área de osteonecrose em paciente portador de mieloma múltiplo tratado com

Bifosfonatos. Implantes dentários foram instalados no tecido ósseo do enxerto no mesmo procedimento e a prótese foi instalada 12 meses após a cirurgia, não havendo complicações pós-operatórias. Segundo Engroff e Kim<sup>19</sup> (2007), o sucesso dos enxertos num leito comprometido pelo uso dos bifosfonatos se deve a três fatores:

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

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

3. Os bifosfonatos atuam inibindo a ação osteoclástica e diminuindo a reabsorção óssea, porém a atividade dos osteoblastos não é afetada, proporcionando neoformação óssea e integração do enxerto. Considerações finais os medicamentos bifosfonatos são utilizados para o tratamento e prevenção de diversas enfermidades ósseas, atuando diretamente sobre a remodelação e vascularização óssea. Os bifosfonatos vem sendo estudado com o intuito de proporcionar melhores resultados em procedimentos cirúrgicos como a instalação de implantes osseointegráveis, distração osteogênica ou reconstruções ósseas por meio de enxertos. Ainda que os resultados desses estudos sejam promissores, os protocolos para a indicação clínica dessa terapêutica ainda não estão estabelecidos. Novos estudos devem ser realizados para adequação da prescrição e dosagem dessas drogas para sua utilização efetiva como coadjuvantes nos tratamentos cirúrgicos maxilofaciais.

## 2 MECANISMO DE AÇÃO

Os mecanismos de ação pelos quais os bifosfonatos induzem o processo de osteonecrose ainda não são completamente compreendidos, sendo relatada a sua associação a um ou mais fatores. Segundo alguns autores, sua ação sobre o turnover ósseo afeta a relação osteoblasto/osteoclasto, resultando em comprometimento da quantidade e da qualidade do tecido ósseo neoformado; conseqüentemente, afeta a adaptação e remodelação, causando danos à sua microestrutura, alterando as suas características mecânicas e tornando-o mais vulnerável à atividade de bactérias existentes na cavidade bucal. Sugere-se que a necrose óssea seja decorrente do comprometimento do fluxo sanguíneo e da falta de oxigenação do tecido ósseo decorrente das propriedades antiangiogênicas dos bifosfonatos, que, associadas sinergicamente às ações de outros quimioterápicos sobre o endotélio vascular, dificultam a perfusão óssea. Os bifosfonatos possuem uma afinidade muito grande com o tecido ósseo. Unem-se aos cristais de cálcio, formando, assim, complexos com hidroxiapatita, o que acarreta na modificação da estrutura cristalina e inibe a dissolução dos cristais. Os bifosfonatos são absorvidos principalmente em locais de remodelação óssea ativa. A retenção no osso depende dos locais de ligação com a hidroxiapatita. Os bifosfonatos possuem a capacidade de inibir a quebra da hidroxiapatita, suprimindo efetivamente a reabsorção óssea. Sugere-se que os bifosfonatos possam agir em nível celular, limitando a apoptose – morte celular não seguida de autólise – de osteoblastos e causando a apoptose de osteoclastos; porém, a aplicação dessa função é atualmente incerta. A máxima supressão da reabsorção óssea ocorre depois de três meses de uso do medicamento por via oral, seja diário, semanal ou mensal, mantendo-se constante durante todo o tratamento.

A supressão da reabsorção ocorre mais rapidamente quando o bifosfonato é administrado por via endovenosa. O mecanismo de ação dos bifosfonatos é a inibição da reabsorção óssea. A razão de sua ação antiosteoclástica é causada pela inibição ou irreversível morte celular dos osteoclastos. Os bifosfonatos unem-se rapidamente aos cristais de minerais presentes em cada estrutura óssea. As repetidas doses de bifosfonatos acumulam-se na matriz óssea. Durante a remodelação óssea, os osteoclastos reabsorvem o tecido ósseo e ingerem certa quantidade de bifosfonato, como se fossem os lipídios difosfatos. Contudo, os lipídios difosfatos são essenciais para a formação de enzimas que previnem a morte celular dos osteoclastos. Sem a presença dos lipídios difosfatos, os osteoclastos morrem e não se inicia a reabsorção óssea e não ocorre a indução de proteínas ósseas, como as proteínas morfogenéticas, o tecido ósseo antigo não é removido e novos osteoides não são formados. Uma vez que os osteoides eventualmente morrem, deixando o tecido ósseo necrosado para trás, pode se iniciar um processo de sequestro ósseo asséptico.

A função dos osteócitos não é a formação de novo tecido ósseo (essa é a função

dos osteoblastos), mas sim a de mecanorreceptor para a manutenção da matriz mineral existente no tecido ósseo. Entretanto, se a sobrevivência do osteócito é maior do que em uma condição de remodelação óssea normal, ele pode aumentar a quantidade de matriz mineral no tecido. Essa hipermineralização é observada em associação com a toxicidade dos bifosfonatos, como uma esclerose da lâmina dura seguida de uma osteoesclerose generalizada no osso alveolar. O mesmo efeito biológico é observado no tratamento da osteoporose com a utilização de bifosfonatos de uso oral, sendo mensurado por meio de exame de imagem (DEXA) que calcula a densidade de mineral ósseo. A alteração na densidade de minerais é o ponto de partida para a avaliação da eficácia da medicação no tratamento da osteopenia e da osteoporose.

### 2.1 Implicações Odontológicas Dos Biofosnatos

Os bifosfonatos são medicamentos usados para controle de reabsorções do tipo substitutivas e são capazes de resistir à reabsorção de dentina mediada por dentinoclastos. A medicação pode ser usada de duas formas após a avulsão dentária: imergir o dente avulsionado em solução contendo o medicamento antes do reimplante ou utilizar como medicação intracanal. Nas radiografias, a atividade osteoclástica deixa a imagem de uma área hipermineralizada. Durante o tratamento ortodôntico pode-se observar uma diminuição progressiva da movimentação dentária, mobilidade dentária, mudanças radiográficas da lâmina dura e do espaço do ligamento periodontal devem ser avaliadas constantemente.

Os riscos ortodônticos devem ser comparados com o aumento dos riscos sistêmicos em caso de suspensão do uso da medicação, nenhum paciente deve suspender o medicamento sem o conhecimento e consentimento do médico que prescreveu o fármaco. Os Bifosfonatos são reguladores da remodelação óssea descontrolada, que ocorre em alguns processos patológicos, como a osteoporose. Esse fármaco restabelece uma fisiologia óssea muito próxima da normal, dando uma condição de conforto e qualidade de vida para os pacientes. É fundamental uma anamnese detalhada para obter informações adequadas dos pacientes quanto à sua condição sistêmica e ao uso de medicações. Além da osteonecrose, o aumento do tempo para movimentação dentária é uma possibilidade relatada e não desejada. O alendronato melhora a fixação biomecânica e a osseointegração do implante após sua aplicação local na região manipulada.

Em um trabalho realizado em 2001, foi avaliado a influência do alendronato na cicatrização óssea após o reimplante de dentes avulsionados em cães. A pesquisa revelou que o fármaco pode retardar o processo de reabsorção após graves lesões traumáticas. Os autores concluíram que o tratamento tópico, realizado através da imersão do dente na solução com o bifosfonato durante 5min, resulta em menor perda de estrutura radicular por reabsorção. Mori et al. (2007) testaram o alendronato como medicação intracanal em dentes de ratos avulsionados submetidos a reimplante tardio. Observaram que tanto os

dentes tratados com bifosfonato como os tratados com pasta de hidróxido de cálcio não revelaram reabsorção radicular após sessenta dias do procedimento.

Em 2009 uma nova pesquisa mostra que o etidronato foi utilizado como medicação intracanal em dentes avulsionados, não impediu a reabsorção radicular após o reimplante dentário em macacos. Os autores compararam a cicatrização óssea, após oito semanas do reimplante, dos dentes tratados com medicação de hidróxido de cálcio, com bifosfonato e sem tratamento prévio. Os resultados revelaram que os dentes não tratados tiveram o maior grau de reabsorção da raiz (46 por cento da superfície radicular); os dentes tratados com hidróxido de cálcio tiveram o menor grau de reabsorção (menos que 30 por cento), ao passo que aqueles tratados com etidronato tiveram comportamento intermediário (39 por cento). Entretanto, os dentes tratados com o fármaco tiveram o maior índice de anquilose (41 por cento), ao passo que no grupo sem tratamento apenas 15 por cento da superfície radicular apresentaram união direta com o osso. Pacientes oncológicos beneficiam-se bastante dos efeitos terapêuticos dos bifosfonatos, pois eles controlam a dor óssea e a incidência de fraturas patológicas. A descontinuação de bifosfonatos não oferece benefícios a curto prazo. Se as condições sistêmicas permitirem, a descontinuação a longo prazo de bifosfonatos pode ser benéfica em estabilizar os sítios da BRONJ, reduzindo o risco de desenvolvimento de novo sítio e os sintomas clínicos. A descontinuação da terapia com bifosfonatos orais em pacientes com BRONJ tem sido associada com uma melhora gradual da doença clínica. A descontinuação do bifosfonato oral por 6 a 12 meses pode resultar em sequestro espontâneo. Se condições sistêmicas permitirem, a modificação ou a interrupção da terapia com bifosfonatos por via oral deve ser feita em consulta com o médico e o paciente.

TELOPEPTÍDEO CARBOXITERMINAL DO COLÁGENO TIPO I O CTX é um marcador bioquímico do metabolismo ósseo e tem sido utilizado na medicina para avaliar e proporcionar tratamento aos pacientes com doenças metabólicas do osso, tais como osteoporose. Recentemente, foi proposto que os níveis séricos de CTX podem prognosticar o risco subsequente de desenvolver BRONJ após procedimentos de cirurgia bucal para pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais. Artigos mostram evidências de que, após descontinuação de bifosfonatos orais, os níveis de CTX aumentam ao longo do tempo, sugerindo a recuperação da função óssea metabólica e, hipoteticamente, uma associada diminuição do risco da BRONJ. Deve-se tomar cuidado na interpretação dos níveis de CTX para cada paciente.

A dependência excessiva de um simples biomarcador pode gerar um entusiasmo não comprovado em procedimento com tratamento eletivo, resultando em desenvolvimento da BRONJ não esperado. Pacientes que vêm tomando bifosfonatos por menos de três anos e têm recebido corticosteroides concomitantemente não necessitam de alteração ou atraso no planejamento de cirurgias. Pacientes que têm tomado algum bifosfonato oral por mais

de três anos com ou sem esteroide concomitantemente, o provedor da prescrição deve ser contatado para considerar a descontinuação do bifosfonato oral por três meses antes de cirurgia oral, se as condições sistêmicas permitirem.

## 2.2 Biofosnatos e mecanismo de ação e farmacologia

Os bifosfonatos são fármacos análogos sintéticos estáveis 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 à hidrólise química e enzimática. Os pirofosfatos são compostos naturalmente presentes no organismo e reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea. A afinidade dos bifosfonatos pelos cristais de hidroxiapatita se dá pela ligação do carbono central que torna o bifosfonato uma estrutura ácida altamente carregada, o qual proporciona uma quelação de íons catiônicos como o cálcio, os bifosfonatos apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato ( $\text{PO}_3$ ) 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. Já a cadeia longa R2 determina a potência antireabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Contudo, ambas as cadeias são de suma importância para a efetividade destes medicamentos. A cadeia longa R2 pode ser apresentada em duas categorias de estrutura química, que são os bifosfonatos nitrogenados e os não nitrogenados. Estes grupamentos agem por diferentes mecanismos de ação. Ambas as categorias afetam os processos intracelulares necessários para a organização do citoesqueleto e o transporte do osteoclasto pela membrana ciliada, causando apoptose dessas células no qual interrompem trocas morfo-lógicas, perda da membrana mitocondrial e ativação de proteases caspase-3 que clivam substratos peptídeos. No nível celular, os bifosfonatos alteram os osteoclastos, inibindo sua função de várias maneiras, tais como: inibição do recrutamento dos osteoclastos pelos osteoblastos (via indireta), diminuição do tempo de vida dos osteoclastos e inibição da atividade osteoclástica na superfície óssea (via direta) No nível molecular tem se evidenciado que os bifosfonatos modulam as funções dos osteoclastos pela interação com receptores da superfície celular ou por enzimas intracelulares. Os bifosfonatos não nitrogenados se assemelham ao pirofosfato e ao serem metabolizados pelos osteoclastos passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP) não hidrolisáveis, inibindo assim enzimas intracelulares ATP-dependentes que provocam a morte da célula. Os bifosfonatos nitrogenados, depois de reabsorvidos pelos osteoclastos, parecem atuar interrompendo a via do mevalonato, responsável por guiar a síntese do colesterol e lipídeos isoprenóides, tais como geranylgeranyl difosfato, que são requeridos para a prenilação de várias proteínas importantes para a função dos osteoclastos.

A interrupção deste mecanismo faz com que o transporte vesicular intracelular seja comprometido, provocando a morte celular e afetando diretamente a reabsorção óssea. As propriedades antireabsortivas dos bifosfonatos aumentam, aproximadamente, 10 vezes entre as gerações da droga. Os denominados de endovenosos são os utilizados em pacientes oncológicos e os de uso oral para tratamento de outras doenças que ocasionam lise óssea, dentre elas a osteoporose e, em casos mais raros de manifestações, doença de Paget e Osteogênese Imperfeita na Infância. Essas variações na estrutura química molecular apresentam propósitos biológicos definidos, como: aumentar a afinidade óssea, aumentar sua potência, adequar à seletividade e diminuir a toxicidade dos bifosfonatos. As gerações dos bifosfonatos a seguir são dependentes da estrutura química e potência: Primeira geração ou não nitrogenados: etidronato e clodronato. Apresentam correntes elétricas laterais R2 simples ligando-se fracamente aos cristais de hidroxiapatita. Segunda geração ou nitrogenados: pamidronato (Aredia, Novartis), alendronato (Fosamax, Merck), rizendronato (Actonel, Procter Gamble) e Ibandronato (Boniva, Roche), apresentam potência duplicada em relação à primeira geração devido à ligação de um íon nitrogênio. Terceira geração: ácido zoledrônico (Zometa Novartis) é uma nova geração que apresenta a potência mais alta em doenças metastáticas de todos os outros bifosfonatos disponíveis pelo fato de o átomo de nitrogênio ter sido contido dentro de um anel heterocíclico. Farmacologicamente, os bifosfonatos têm uma baixa bioviabilidade oral.

A meia vida plasmática do bifosfonato é bastante curta, variando de 30 minutos a duas horas, porém depois de absorvida pelo tecido ósseo, pode permanecer por mais de 10 anos nos tecidos esqueléticos. Entretanto, uma vez que novo tecido ósseo é depositado sobre as camadas contendo bifosfonatos, o efeito sobre os osteoclastos vai decrescendo se o uso da droga for descontinuado. O alendronato é um bifosfonato pouco absorvido pelo intestino, e daí a necessidade de usá-lo em jejum, acompanhado apenas de água e de fazer um intervalo de 40 a 60 minutos até a primeira refeição. Aproximadamente 40-60 por cento da dose administrada é ligada às células reabsortivas e depositada rapidamente nos ossos. Em 24 horas a porção restante estará livre no plasma e daí segue sua excreção, em sua forma inalterada, pela urina. A terapia oral com alendronato para a prevenção de osteoporose é de 10mg/dia ou 70 mg/semanal. Tal dosagem, porém, sobrecarrega as atividades gastrointestinais e, não pode ser excedida. Tem sido descrita, principalmente, a esofagite erosiva, que normalmente aparece cerca de um mês após o início do tratamento. Em 2002, o ácido zoledrônico foi aprovado nos EUA, pelo Federal and Drug Administration com o nome comercial de Zometa (Novartis).

Considerada uma linha de última geração, o Zometa é aplicado endovenosamente, uma vez ao mês, com uma dose de 4mg por um período de 15 minutos. Estudos com ácido zoledrônico mostraram que o mesmo continuou detectável em ossos de ratos após um ano de uma única dose administrada, mas sua meia vida foi calculada em seis meses, no que se assemelha ao pamidronato e ao alendronato.

Tem sido observado que quando osteoclastos fagocitam partículas ósseas contendo bifosfonatos, sua atividade metabólica é inibida, resultando na perda da capacidade da célula de reabsorver tecido ósseo, alterando o balanço da renovação/remodelação óssea. Osteócitos e osteoblastos vivem por aproximadamente 150 dias e secretam a matriz óssea mineral. Com o decréscimo dessa atividade osteoclástica, a matriz óssea mineral não é reabsorvida, inibindo assim a liberação de fatores de crescimento insulino-semelhantes (TGF- $\beta$ , IGF-I), proteínas morfogenéticas e peptídeos da matriz óssea. Esses fatores de crescimento são importantes para a diferenciação de novos osteoblastos a partir da população de células basais.

Esse mecanismo de ação tem sido associado à redução na produção de ácido láctico, além de uma inibição de enzimas lisossomais e síntese de prostaglandinas mediados por osteoblastos. Seguindo a sequência de eventos, devido à ausência de remodelamento ósseo, não haverá remoção de tecido ósseo, essencialmente velho, formando uma área de hipermineralização (observada radiograficamente por esclerose da lâmina dura e do osso alveolar) sem a presença de células vivas, pois os pequenos capilares presentes no interior do osso se atrofiam, tornando o osso avascular. Os bifosfonatos apresentam com isso, um efeito antiangiogênico, ou seja, diminuição da formação de tubos capilares e consequente redução do número de vasos sanguíneos. Isso se dá devido à sua ação agonista sobre os fatores de crescimento endoteliais. Alguns autores salientam que embora os bifosfonatos apresentem um efeito benéfico quanto à inibição da reabsorção óssea em pacientes osteoporóticos, a supressão excessiva do turnover ósseo pode levar ao acúmulo de microdanos. Assim, a maior preocupação clínica com a utilização de bifosfonatos potentes poderia ser o comprometimento da qualidade óssea normal por excesso de repressão da reparação óssea. Uma vez que esses agentes se acumulam no esqueleto, o uso contínuo e em longo prazo poderia levar ao acúmulo de microdanos e possível osteonecrose avascular.

### 2.3 Biofosnatos mecanismo de absorção e excreção

Os bifosfonatos são pobremente absorvidos nos intestinos. Se forem ingeridos com alimentos, a absorção é ainda mais reduzida. Os bifosfonatos devem ser administrados na ausência de alimentos ou medicamentos que contenham cálcio, magnésio e ferro. Caso contrário, poderá ocorrer uma ligação entre o fármaco e as substâncias citadas, diminuindo a absorção do bifosfonato. Os bifosfonatos devem ser ingeridos com água e em jejum. Não se deve ingerir alimentos por pelo menos 30 minutos após a administração. Também não é recomendável deitar-se após a administração do medicamento. Tais cuidados diminuem o desconforto gastrointestinal como náuseas, vômitos, e possibilita o aproveitamento do fármaco, que é afetado pela ingestão de alimentos. Os bifosfonatos não incorporados ao tecido ósseo são rapidamente removidos da circulação por meio de excreção renal.

A meia-vida dos bifosfonatos orais ou endovenosos varia de 0,5 a 2 horas, o que

demonstra a sua rápida absorção pela matriz óssea, sendo 30 a 70 por cento acumulados no tecido ósseo, o restante é excretado, sem metabolização, pela urina. Repetidas doses são acumuladas no tecido ósseo e podem ser removidas apenas mediante a reabsorção mediada pelos osteoclastos como parte do ciclo de remodelamento ósseo. Os bifosfonatos limitam a ação dos osteoclastos e previnem o remodelamento ósseo, eles se acumulam no tecido ósseo. A liberação dos bifosfonatos do osso é muito lenta e foi detectada em amostras de urina de pacientes jovens até 8,5 anos após o término do tratamento.

#### 2.4 Efeitos adversos

Entre os efeitos adversos dos bifosfonatos, estão, em especial, aqueles da esfera gastrointestinal: náuseas; vômitos; diarreia; dor abdominal. A esofagite é um efeito colateral importante, com possível evolução para o aparecimento de úlceras esofágicas, além de dores ósseas, musculares, articulares e reações alérgicas. De grande interesse em cirurgia bucomaxilofacial e implantodontia, a osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos (BRONJ – do inglês, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) é uma complicação importante que acomete os maxilares, podendo provocar grande destruição tecidual.

A administração intravenosa de bifosfonatos pode gerar uma resposta local nos sítios de infusão, ou uma resposta inflamatória sistêmica, com pacientes apresentando: febre; fadiga; artralgia; mialgia; náuseas; dor óssea aumentada. Efeitos visuais adversos podem ocorrer com o uso de bifosfonatos. Na dose padrão, o pamidronato tem capacidade de causar esclerite e está relacionado a sintomas oculares, tal como uveíte e conjuntivite. Também foram relatadas complicações oculares com o ácido zolendrônico.

A hipocalcemia é a anormalidade mais comum com o uso de bifosfonatos. Clinicamente, pacientes podem parecer apáticos e fracos ou podem ter tetania. O risco parece ser maior em pacientes com função da tireoide comprometida ou resposta compensatória da paratireoide comprometida. Quanto à toxicidade renal, bifosfonatos devem ser usados cautelosamente em pacientes com câncer avançado que fazem uso de medicamentos nefrotóxicos ou que tenham comprometimento renal. Os bifosfonatos costumam causar necrose tubular aguda, que resulta em aumento gradual da creatinina, lentamente revertida após a descontinuação do medicamento. O desenvolvimento de efeitos renais leva meses. O efeito adverso mais discutido na odontologia, principalmente na implantodontia, tem sido a BRONJ.

### 3 OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS A BRONJ

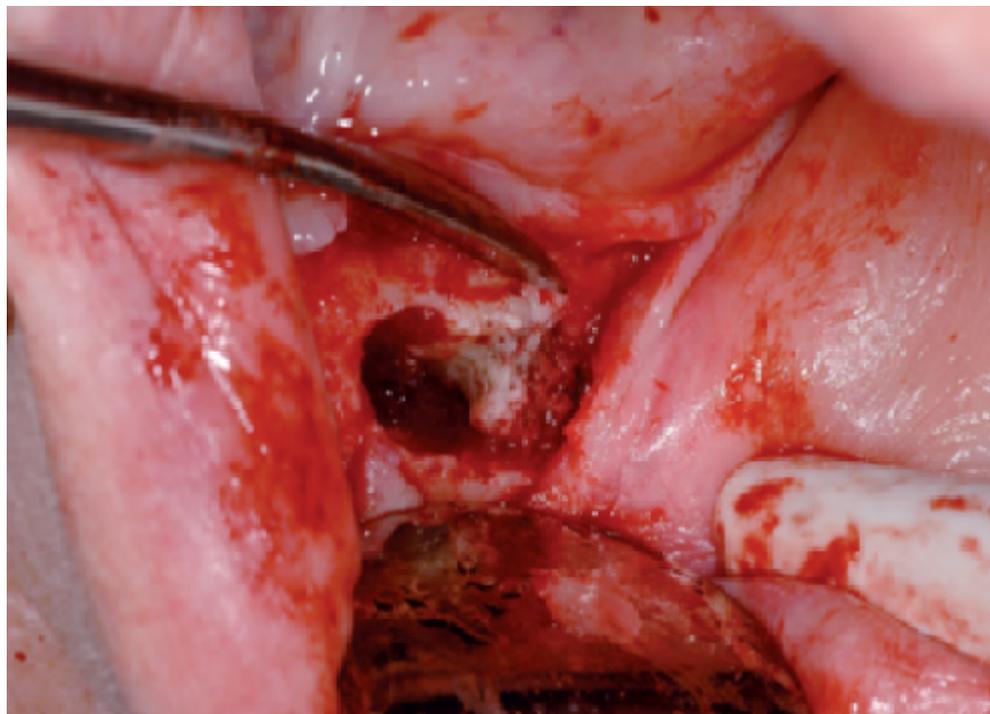
A BRONJ é definida como uma área de exposição óssea por mais de oito semanas de duração, sem cicatrização espontânea, em paciente que fez ou está fazendo uso de bifosfonato, que não recebeu radioterapia na região nem apresenta malignidade no mesmo sítio. A BRONJ pode variar de um reparo prolongado sem dor a uma condição seriamente dolorosa e debilitante que dura muitos anos sem resolução. Os dados iniciais na efetividade e na segurança dos bifosfonatos são impressionantes, com estudos envolvendo um mínimo de 20 milhões de pacientes por ano, que não demonstram nenhum problema relacionado à maxila. Contudo, em 2003, Marx identificou, pela primeira vez, necrose óssea avascular associada com o uso de pamidronato em pacientes com mieloma múltiplo. Em setembro de 2004, a empresa Novartis, fabricante dos bifosfonatos, pamidronato e ácido zolendrônico, notificou os profissionais da área da saúde quanto à relação do uso desses medicamentos com o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Isso foi seguido, em 2005, como um alerta dessa complicação em uma ampla classe de medicamentos para todos os bifosfonatos, inclusive orais.

Ruggiero sugeriu que o mecanismo no qual o bifosfonato poderia comprometer a vascularização óssea estaria relacionado com o seu efeito sobre os osteoclastos. Osteócitos mortos não são substituídos, e o sistema capilar ósseo não é mantido, resultando em necrose vascular. Evitando a ação dos osteoclastos, com conseqüente cessação da atividade dos osteoblastos, o turnover (remodelamento) ósseo é reduzido ou interrompido. A redução do suprimento sanguíneo em áreas necróticas pode também ser correlacionada com as propriedades antiangiogênicas bem estabelecidas dos bifosfonatos. Nos ossos longos, essa ação tem o efeito desejado de progressivamente aumentar a densidade do osso osteoporótico. Com relação à malignidade óssea, os bifosfonatos previnem a reabsorção óssea progressiva, reduzindo a extensão de metástase óssea e dor. Um efeito similar ocorre nos ossos maxilares, mas, como o remodelamento ósseo do osso alveolar é 10 vezes maior do que o dos ossos longos há uma redução maior do turnover ósseo. Bertoldo sugeriu que os bifosfonatos induzem a apoptose de osteoclastos.

Uma vez removido da via de ativação óssea dos osteoclastos após uma extração dentária ou após um procedimento periodontal, o medicamento acarreta a inibição de osteoclastos (reabsorção óssea), o que prejudica o reparo ósseo pela reduzida produção de citocinas derivadas da matriz óssea. O osso é então exposto ao risco de osteomielite e necrose. Essa teoria é baseada na consideração de que os ossos maxilares e mandibulares submetem-se a um alto remodelamento para manter a competência mecânica, e uma cirurgia oral tende a reduzir o turnover ósseo local. Reid, por outro lado, propôs que os bifosfonatos acumulam-se no osso em concentrações suficientes para ser diretamente

tóxicos ao epitélio oral, resultando na falta de reparo dos tecidos moles e conduzindo à infecção secundária do osso subjacente como é apresentado na figura 4.

Figura 4 – NECROSE ÓSSEA



Fonte: AMORIN (2018, p. 26)

A eficácia clínica dos bifosfonatos para o tratamento de hipercalcemia e metástase óssea está bem estabelecida. A exposição ao bifosfonato no manejo de malignidade permanece como o maior fator de risco para osteonecrose. De acordo com uma série de casos e estudos, a incidência estimada de BRONJ varia de 0,8 a 12 por cento quando o ácido zolendrônico é utilizado. O ácido zolendrônico administrado anualmente para o tratamento da osteoporose foi aprovado, pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos, em agosto de 2007. Um estudo estabeleceu a eficácia do ácido zolendrônico para essa indicação em três anos de tratamento. Dois casos de osteonecrose foram relatados, um no grupo em tratamento e outro no grupo-controle, sugerindo um baixo risco de BRONJ com essa modalidade de tratamento no período de três anos.

É incontestável que a exposição óssea é a marca da BRONJ e que a evidência de osso necrótico transmucoso ou transcutâneo é observada na maioria dos pacientes com BRONJ por longo tempo. Em recente estudo de pacientes com BRONJ, o osso exposto foi o sinal apresentado em apenas 55,4 por cento dos casos. Os 45 pacientes restantes (44,5 por cento) mostraram pelo menos uma das seguintes características clínicas macroscópicas, apresentando ausência de exposição óssea: comunicação bucossinusal ou pelefacial com fístula purulenta; inchaço gengival ou expansão óssea; dor maxilar. Achados radio-

gráficos foram normais em alguns casos, mas, na maioria dos pacientes, houve evidência de anormalidade óssea compatível com BRONJ.

Os objetivos do tratamento de um paciente com um diagnóstico estabelecido de BRONJ são: eliminar a dor; controlar a infecção dos tecidos moles e duros; minimizar a progressão ou a ocorrência de necrose óssea. O tratamento cirúrgico deve ser adiado, se possível, e reservado para aqueles pacientes com a doença no estágio 3 ou naqueles casos com sequestro bem definido. Áreas de osso necrótico, que são uma fonte constante de irritação dos tecidos moles, devem ser removidas ou recontornadas sem exposição óssea adicional. Os segmentos de sequestro ósseo perdidos devem ser removidos sem expor o osso envolvido. A extração de dente sintomático com osso exposto e necrótico deve ser considerada, pois parece improvável que a extração vá exacerbar o processo necrótico estabelecido. Pacientes com BRONJ devem evitar procedimentos cirúrgicos dentoalveolares eletivos, pois esses sítios cirúrgicos podem resultar em áreas adicionais de osso necrótico exposto. Pacientes sintomáticos com estágio 3 da doença podem necessitar de ressecção e reconstrução imediata com uma placa de reconstrução ou obturador. Uma recente série de casos tem descrito resultados aceitáveis após terapia cirúrgica de pacientes com estágios 2 e 3. Tem sido descrita, na literatura, a utilização de laser de alta potência para o tratamento da BRONJ, demonstrando algumas vantagens no tratamento e permitindo uma cirurgia menos traumática, caracterizada por: ausência de vibração; cura mais rápida dos tecidos; recuperação menos dolorosa.

Para o estágio 0, recomenda-se tratamento sintomático e manejo conservador de outros fatores locais, como cáries e doença periodontal. Pode incluir medicação para dor crônica ou antibióticos, quando indicados. Estágio 1 Estágio 2 Osso exposto e necrótico em pacientes com dor e evidências clínicas de infecção. Estágio 3 Osso exposto e necrótico em pacientes com dor, infecção e um ou mais dos seguintes sinais: osso exposto necrótico estendendo-se além da região do osso alveolar (borda inferior da mandíbula, seio maxilar e zigoma da maxila); fratura patológica; fístula extraoral; comunicação obucossinusal ,buconasal Pacientes em estágio 1 beneficiam-se com o uso de enxaguatórios antimicrobianos, tal como a clorexidina 0,12 por cento.

O tratamento cirúrgico não é indicado. Para o estágio 2, recomenda-se enxaguatório antimicrobiano oral combinado com terapia antimicrobiana sistêmica. Penicilinas são os antimicrobianos de excelência. Quinolonas, eritromicina, doxiciclina, clindamicina e metronidazol têm apresentado bons resultados para pacientes alérgicos a penicilinas. A cultura microbiana deve ser também analisada para um tratamento mais eficiente. Para o estágio 3, recomenda-se tratamento cirúrgico, incluindo debridamento e ressecção, combinado com antibioticoterapia.

### 3.0.1 Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (ONMAB)

Os primeiros relatos de ONMAB envolveram doentes que faziam uso de bisfosfonatos intravenosos para tratamento de doenças metastáticas ósseas. Existem, porém, casos associados ao uso de bisfosfonatos de uso oral para o tratamento de osteoporose e osteopenia. Marx, em 2003, relatou uma série de casos em que os pacientes estavam em tratamento com bisfosfonatos e tiveram exposições ósseas dolorosas nos maxilares, dezoito pacientes recebiam o fármaco para hipercalemia associada à mieloma múltiplo, para hipercalemia relacionada a metástases de câncer da mama e um para osteoporose. A mandíbula foi afetada em 80 por cento dos pacientes, a 15 maxila em 14 por cento deles e ambas em 6 por cento dos pacientes. As lesões estavam associadas a extrações dentárias em 78 por cento dos casos, nos outros 22 por cento desenvolveram-se espontaneamente. Na maioria dos casos, os autores conseguiram controle e limitação da progressão das lesões com antibioticoterapia intermitente, uso de colutórios à base de clorexidina e debridamento periódico do osso sequestrado com irrigação da ferida. Em 2005, relataram uma série de casos de 119 pacientes com ONMAB, se referiram a três bisfosfonatos como prováveis causadores dessas lesões, 26 por cento utilizavam pamidronato (Aredia, Novartis Pharmaceuticals, East Haven, NJ), 40,3 por cento usavam zoledronato (Zometa, Novartis Pharmaceuticals), 30,2 por cento dos pacientes recebiam Aredia e depois mudaram para o uso com Zometa e 2,5 por cento dos pacientes faziam o uso de alendronato (Fosamax, Merck Co, West Point, VA).

A média do tempo de uso do medicamento e o aparecimento dos sinais e sintomas das lesões ósseas foi de 14,3 meses para quem recebia Aredia, 9,4 meses para quem utilizava Zometa e três anos para quem recebia Fosamax. 52,1 por cento dos pacientes foram tratados para mieloma múltiplo, 42 por cento para câncer ósseo metastático, 4 por cento para câncer de próstata e 2,5 por cento para osteoporose. Os achados do estudo mostraram que 31,1 por cento das lesões ósseas expostas eram assintomáticas, 68,9 por cento dos pacientes relataram dor, 23,5 por cento mobilidade dental e 17,6 por cento apresentaram fístulas. Percebeu-se também que 68,1 por cento das exposições ósseas ocorreram somente em mandíbulas, 27,7 por cento em maxilas e 4,2 por cento em ambas as arcadas. Os autores observaram que a prevenção completa dessas complicações não é correntemente possível, entretanto, planejamento e pré-tratamento com bisfosfonatos podem diminuir essas incidências e procedimentos não-cirúrgicos podem prevenir novos casos. Para aqueles pacientes que relataram dor em conjunto com as exposições ósseas, o controle desta sintomatologia foi efetiva, bem como a resolução das exposições foi controlada com o uso de antibioticoterapia e bochechos com chlorexidina 0,12 por cento.

### 3.1 Prevenção

A maior e melhor prevenção é a anamnese dirigida, através de questionário de saúde e acrescentado de uma lista de medicamentos antirreabsortivos mais comumente comercializados, já que contar com a memória do paciente representa um grande risco. “Os pacientes que utilizam ou utilizaram esses medicamentos devem ter seus prontuários ou fichas clínicas identificados visualmente e destinar um arquivo especial para que a qualquer momento haja total facilidade em localizar os registros”, destaca Moraes. Na avaliação odontológica dos pacientes que serão submetidos ao tratamento com bifosfonatos, deve-se realizar previamente avaliação intra e extraoral completa, bem como exames de imagem para avaliar a saúde periodontal, condição dos elementos dentários e presença de dentes retidos; avaliação e adequação do meio bucal para diminuir os riscos de infecção; extração de elementos dentários com indicação; e restauração de elementos dentários e orientações de higiene oral. Outra providência é o esclarecimento à classe médica prescritora (oncologistas, reumatologistas, ortopedistas, clínicos, ginecologistas, mastologistas e urologistas), que geralmente ignora as consequências do emprego desses medicamentos. Para o tratamento da Omab, deve-se levar em conta a preservação da qualidade de vida, controle da dor e desconforto, tratamento de infecções e evitar que surjam novas áreas de necrose e sequestro ósseo, tentando promover e incentivar o isolamento do osso e a reepitelização da mucosa. Segundo Amorim, para pacientes em tratamento com bifosfonatos sem Omab, recomenda-se:

- Otimizar a saúde bucal, avaliar as infecções odontogênicas e tratar as áreas de infecção odontogênica ativa;
- Em pacientes sob terapia intravenosa com bifosfonatos com indicações oncológicas, se possível, devem ser evitadas cirurgias eletivas. Quando os procedimentos cirúrgicos são necessários, no pós-operatório a pessoa deve ser acompanhada com atenção para detectar quaisquer sinais de infecção ou má cicatrização, até que a área esteja completamente cicatrizada;
- No caso de pacientes sob bifosfonatos orais ou intravenosos para indicações não oncológicas, as diretrizes da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) sugerem que não haja alteração na cirurgia planejada para pacientes com menos de três anos de exposição a bifosfonatos orais, contanto que também tenha havido terapia concomitante com corticosteroides. Já para pacientes em tratamento com bifosfonatos com Omab, recomenda-se:
  - Quando as bordas nítidas do osso necrótico traumatizam os tecidos moles adjacentes ou quando os fragmentos são móveis, a sequestrectomia não cirúrgica conservadora e/ou uniformização do osso envolvido fornece alívio sintomático;
  - Quando há sinais e sintomas de infecção, o tratamento com antibióticos sistêmi-

cos (por exemplo, penicilina, amoxicilina, clavulanato, clindamicina ou metronidazol) e agentes antimicrobianos tópicos (gliconato de clorexidina) é eficaz para reduzir ou eliminar os sinais e sintomas. A terapia antibiótica diária em longo prazo por vários meses pode ser necessária para evitar a recorrência da infecção em pacientes propensos a recaídas, e um subgrupo de pacientes talvez precise de antibioticoterapia;

- O tratamento cirúrgico inclui debridamento localizado e, em alguns casos, ressecção do osso necrótico envolvido até encontrar tecido ósseo sadio e epitelizado;

- Outros tratamentos incluem terapia hiperbárica com oxigênio, fator de crescimento derivado de plaquetas autólogas L-PRF aplicadas topicamente com cirurgia, terapia com baixo nível de laser, ozonioterapia e terapia com pentoxifilina associada a tocoferol e teriparatida;

- O desaparecimento completo da Omab ocorre em 18 por cento a 53 por cento dos casos, com ou sem intervenção. Mas, deve-se ter em mente que, na maioria dos casos, mesmo se houver epitelação e normalização da mucosa visível, o osso subjacente permanece alterado durante meses ou anos.

Manter uma boa higiene oral é de extrema importância para prevenir doenças dentárias e periodontais que possam necessitar de cirurgia dentoalveolar. Procedimentos que envolvam injúria óssea devem ser evitados. A colocação de implantes dentários deve ser evitada em pacientes oncológicos expostos aos bifosfonatos mais potentes (ácido zolendrônico e pamidronato) e em uma dosagem frequente (4 a 12 vezes anualmente). A eficácia da suspensão temporária do fármaco (drug holiday) para pacientes recebendo terapia com ácido zolendrônico e o apropriado tempo de cirurgia dentoalveolar (se necessário) não são sabidos e requerem estudos adicionais. O risco do desenvolvimento de BRONJ associado com bifosfonatos orais, embora pequeno, parece aumentar quando a duração da terapia excede três anos. Se condições sistêmicas permitem, o clínico deve considerar a descontinuação do bifosfonato oral por três meses antes e três meses depois de uma cirurgia dental invasiva para diminuir os riscos de BRONJ. Recomenda-se que nenhum medicamento não prescrito pelo cirurgião-dentista que irá fazer o procedimento seja suspenso sem o consentimento do mesmo.

O risco de o paciente desenvolver BRONJ associado ao uso de bifosfonatos de via oral existe; porém, em grau muito menor do que aqueles pacientes tratados com bifosfonatos. Para indivíduos que vêm tomando bifosfonatos orais por menos de três anos e não têm nenhum fator de risco clínico, não é necessária alteração ou atraso no planejamento de cirurgias. Para aqueles pacientes que vêm tomando bifosfonatos por menos de três anos e têm recebido corticosteroides concomitantemente, o fornecedor da prescrição deve ser contatado para considerar a descontinuação do bifosfonato oral por, pelo menos, três meses antes de cirurgia oral, se as condições sistêmicas permitirem. A mesma medida deve ser tomada em relação aos pacientes que têm tomado algum bifosfonato oral por mais

de três anos sem outro esteroide. Marx et al., (2007) citam a prevenção, como sendo o melhor tratamento para a osteonecrose, concluindo que exames e consultas periódicas ao dentista são protocolos a serem utilizados, visto o aspecto assintomático da lesão no estágio I, onde o diagnóstico precoce leva a tratamentos menos invasivos (descontinuidade do uso dos bisfosfonatos e bochechos com clorexidina a 0,12 por cento) com grandes chances de cura. Grant et al., (2008) sugerem para tratamento da osteonecrose, a suspensão de 3 meses dos bisfosfonatos orais, porém em pacientes osteoporóticos a mais de três anos e uso concomitante de corticoides indicam a suspensão de 6 meses. Ferrari et al., (2008) indicaram a oxigenação hiperbárica como sendo um grande aliado ao tratamento, devido a melhora da oxigenação dos tecidos, a eliminação de bactérias anaeróbicas e o aumento da perfusão óssea. Ruggiero et al., (2009) demonstraram a existência de três microbiotas mais envolvidas na infecção secundária da osteonecrose (*actinomyces*, *eikenella* e *moraxella*), sendo todas sensíveis a Penicilina. Recomendam o uso da penicilina V-K 500mg, quatro vezes ao dia como primeira escolha e em pacientes alérgicos a penicilina indicam a levofloxacina (Levaquin) 500mg, uma vez ao dia, como segunda opção a doxiciclina 100mg, duas vezes ao dia e em seguida a azitromicina 250mg, uma vez ao dia, todos estes em regime de 14 a 21 dias. Recomendaram em infecções recorrentes a associação do metronidazol 500mg, três vezes ao dia e não recomendam a clindamicina, devido a sua pouca ação nesses microrganismos. Concluíram também que existe uma relação direta entre a redução dos níveis de CTx (C-terminal telopeptide) e a duração do uso dos bisfosfonatos orais, mais influentes após 3 anos. Citam que a descontinuidade do uso por 6 meses, aumentou em média os níveis de CTx de 72,9pg/ml para 228,2pg/ml, mostrando um aumento médio de 25,9pg/ml por mês, favorecendo muito o tratamento da osteonecrose. Os mesmos autores citam que só indicam o desbridamento cirúrgico, quando CTx for maior que 150pg/ml, após tentativa de tratamento conservador. Carvalho et al., (2010) citaram que o tratamento dos pacientes portadores de osteonecrose induzida por bisfosfonatos é difícil e as opções terapêuticas são escassas. Via de regra, o tratamento é proposto de acordo com os sinais clínicos e sintomas apresentados durante o exame clínico. Em casos de exposições ósseas pequenas e indolores, bochechos com clorexidina 0,12 por cento devem ser prescritos inicialmente. Os autores, ainda enfatizam que a presença de quadro algico e/ou evidência clínica de infecção, terapia antibiótica deve ser associada.

Quando necessário, tratamento cirúrgico para o desbridamento e a remoção de sequestros ósseos infectados e necróticos deve ser executado. Em casos severos, com lesões de grande extensão, a ressecção de segmentos ósseos deve ser indicada com ou sem reconstrução óssea. O oxigênio hiperbárico e a laser terapia vêm sendo estudados como opções terapêuticas no tratamento da osteonecrose. Existem dúvidas sobre a eficácia da suspensão dos bisfosfonatos endovenosos no tratamento da osteonecrose, em virtude do seu efeito cumulativo nos ossos a longo prazo. Filleul et al., (2010) concluíram que devido à falta de um protocolo de tratamento eficaz, a prevenção da osteonecrose em pacientes

usuários de bisfosfonatos é o melhor caminho, visto que em seu estudo de 2408 pacientes com osteonecrose, 66 por cento procuraram tratamento no estágio II da lesão, ou seja, com infecções secundárias e dor existente, e apenas 35 por cento tiveram cura da osteonecrose. Indicam o acompanhamento periódico dos pacientes, pois, 26 por cento das osteonecroses aparecem espontaneamente e se diagnosticadas inicialmente (estágio I) as chances de cura são maiores. Vescovi et al., (2011) evidenciaram melhora em pacientes com osteonecrose tratados com o laser terapia, atribuindo os efeitos bioestimuladores e antimicrobiano do laser em tecidos bucais. Oliveira et al., (2011) citam que, o melhor tratamento da osteonecrose é a prevenção e acompanhamento dos pacientes, preconiza um protocolo preventivo que consiste em avaliações clínicas e radiográficas antes do tratamento com bisfosfonatos, a fim de:

- 1) eliminar focos de infecção.
- 2) eliminar fatores traumáticos.
- 3) monitorar exames de CTx.
- 4) orientar os pacientes quanto aos riscos, durante e após o uso dos bisfosfonatos.
- 5) educação contínua de higiene bucal e interação direta entre cirurgiões dentistas e oncologistas, visando o maior conforto aos pacientes.

Bispo, (2013) recomendou após revisão da literatura, o cloridrato de doxiciclina 100mg duas vezes ao dia por 14 a 21 dias, como sendo a medicação prioritária no controle da infecção secundária a osteonecrose. Scansetti et al., (2013) preconizaram após procedimento cirúrgico de debridamento, o uso de moldeira com gel de peroxidin (di-gluconato de clorexidina gel 0,2 por cento) e antibioticoterapia com amoxicilina 500mg + metronidazol 400mg, de 15 a 21 dias, observando o aspecto cicatricial após cinco meses. Os autores citam que a prevenção é o melhor tratamento e exames de 3 em 3 meses são indicados, pois a lesão inicial é pequena, assintomática e tratamento conservador tem um bom prognóstico

### 3.1.1 Fatores de risco

Segundo Amorim, os fatores de risco mais observados para a Omab são a utilização dos bifosfonatos nitrogenados e, em particular, o ácido zoledrônico. Pacientes com câncer que estejam tomando somente ácido zoledrônico apresentam um risco, em média, de 9,1 a 15 vezes maior de desenvolver Omab em comparação a pacientes aos quais é administrado pamidronato acompanhado de ácido zoledrônico – cujo risco é de 1,6 a 4 vezes maior. A dose cumulativa dos bifosfonatos, especialmente em preparações intravenosas, provavelmente é o fator individual mais importante – lembrando que o risco aumenta ao longo do tempo. A via de administração também é importante, mas é provável que esse fator esteja mais relacionado com a utilização de pamidronato e ácido zoledrônico, pois ambos são

por via intravenosa, têm alta potência e são utilizados com mais frequência na população oncológica.

Os traumas não cirúrgicos também parecem ser um fator de risco, pois muitos casos ocorrem na crista mioelide da mandíbula lingual (onde a mucosa é especialmente fina e suscetível a forças mastigatórias), no toro mandibular e em pacientes que usam próteses totais, sem nenhuma infecção dental associada ou histórico de cirurgia bucal. Por mais que os marcadores genéticos e fatores de risco ainda estejam sendo estudados, sabe-se que o tempo médio do desenvolvimento da Omab em pacientes com osteoporose é de 3,5 anos. As taxas de risco para cirurgia mandibular e condições inflamatórias da maxila/osteomielite após a exposição a bifosfonatos intravenosos versus não exposição é de 3,15 e 11,48, respectivamente. Neste ponto, Moraes faz uma ressalva: “É importante entender que osteonecrose não é osteomielite. São doenças diferentes, com abordagens e prognósticos diferentes. A osteonecrose é não reversível e de prognóstico reservado pela sua evolução progressiva e incessante”.

De acordo com Rossetti, recentemente o termo BRONJ (osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos) foi ampliado para MRONJ (osteonecrose dos maxilares relacionada aos medicamentos) porque há outros medicamentos não bifosfonatos antitumorais envolvidos no processo, por exemplo, os anticorpos monoclonais (denosumabe) e os antiangiogênicos (com possíveis efeitos negativos) e a teriparatida (agente anabólico com efeito positivo na formação óssea). Clinicamente, as lesões possuem uma fístula que caminha ao osso ou pelo osso exposto. Essa lesão está há mais de oito semanas em pacientes não submetidos à terapia com radiação e com ausência de doença metastática na região. O local/progressão da lesão pode ser confirmado pelo PET – tomografia computadorizada com substância radiomarcadora. A Omab apresenta osso necrótico exposto branco-amarelado, cujo tamanho varia de alguns milímetros a vários centímetros, e pode ter borda nítida, áspera ou ser liso. A mandíbula é mais frequentemente afetada do que a maxila (2:1) e as lesões são mais comuns nas áreas com mucosa muito fina que recobre as proeminências ósseas, como os toros mandibulares e palatinos, exostoses ósseas e crista mioelide, que geralmente também são considerados locais com alto risco de trauma. Em alguns casos, aponta Amorim, a osteonecrose está associada à expansão óssea, afetando principalmente os toros, e é atribuída à deposição óssea excessiva sem a remodelação concomitante. As lesões geralmente se desenvolvem nos locais das extrações dentais prévias. Contudo, em muitos casos não há um procedimento cirúrgico antecedente. “O osso pode se projetar para fora, causando trauma no tecido mole adjacente; fragmentos soltos no local do sequestro ósseo podem causar dor devido à irritação dos tecidos moles; e os dentes que estão localizados dentro do osso necrótico, muitas vezes, tornam-se progressivamente móveis e sintomáticos, podendo se esfoliar espontaneamente. É possível que ocorram fraturas patológicas da mandíbula em casos graves com envolvimento extenso, embora seja considerada uma complicação pouco frequente. Porém, muitos casos podem permanecer

assintomáticos por semanas, meses ou anos”, descreve.

O osso necrótico é colonizado pela flora bucal normal, de modo semelhante aos dentes que são colonizados pela placa dentária, formando biofilme. Os patógenos colonizadores mais comuns são actinomicetos e *Eikenella*, sendo que as infecções dos ossos causam dor e supuração e pode surgir osteomielite. O tecido mole adjacente pode se tornar eritematoso e edematoso, às vezes, com secreção purulenta associada à formação de cavidade óssea e fistula intrabucal. Como fatores de risco ao desenvolvimento de BRONJ, podem ser incluídas as cirurgias dentoalveolares, a saber: exodontia; instalação de implante dentário; cirurgia paraendodôntica; cirurgia periodontal envolvendo tecido ósseo. A extração dentária é considerada a intervenção simples responsável pela maior parte dos casos de BRONJ, em mais de 86 por cento dos casos. Separadamente de cirurgias orais e maxilofaciais, outros fatores que podem ser um risco para a osteonecrose são: terapia com corticosteroides; diabetes; fumo; uso de álcool; higiene oral pobre; fármacos quimioterápicos.

Especula-se que a razão pela qual os ossos maxilares apresentam uma maior incidência de osteonecrose quando comparados a outros ossos, deve-se ao possível contato entre o tecido ósseo e o meio bucal, de modo que qualquer lesão, trauma (exodontias, trauma por próteses) ou doenças periodontais pode permitir o contato de diversos tipos de micro-organismos com o tecido ósseo, desencadeando processos infecciosos, em especial por colônias de *Actinomyces* spp.

#### 4 A INFLUÊNCIA DA OSTEOPOROSE NA ODONTOLOGIA

A reabilitação dentária por meio da instalação de implantes osseointegráveis vem sendo, nos últimos anos, cada vez mais executada. Atualmente, grande parte da população que busca esta alternativa de tratamento apresenta idade superior a sessenta anos, enquadrando-se num grupo de maior probabilidade de incidência de patologias metabólicas, como a osteoporose, que pode atingir até um terço desses pacientes .

O desenvolvimento da osteoporose resulta na diminuição da matriz mineral óssea, necessária à instalação dos implantes e obtenção da estabilidade primária requerida para o processo da osseointegração, que teoricamente inviabilizaria essa modalidade de tratamento para os pacientes portadores dessa enfermidade. Pesquisa laboratorial comprovou a formação de tecido ósseo ao redor dos implantes instalados em tíbia e fêmur de coelhos portadores de osteoporose induzida, ainda que os processos de osteoindução e neoformação óssea sejam até 30 por cento mais lentos do que em espécimes sadios, sendo, portanto, necessário um maior período para a total osseointegração. Nos últimos anos, a ação dos medicamentos bifosfonatos para o controle do desenvolvimento da osteoporose por meio do processo de aumento da densidade do tecido ósseo e diminuição de sua reabsorção passou a ser vista como opção terapêutica coadjuvante no processo de osseointegração de implantes odontológicos. Diversos trabalhos realizados com diferentes drogas desse grupo demonstram o aumento de até 8 por cento da densidade óssea em pacientes que fazem uso sistêmico desses medicamentos nos primeiros três anos de tratamento . A remodelação óssea ou turnover ósseo é um processo fisiológico constante no qual a formação óssea é correspondente à reabsorção, sendo regulada e equilibrada por diversos fatores como mecanismos regulatórios intracelulares, influência hormonal, fatores locais e externo. A reabsorção óssea é necessária na remodelação fisiológica. Entretanto, um processo patológico se estabelece quando ocorre um desequilíbrio na atividade dos osteoclastos e osteoblastos, resultando em maior reabsorção do que deposição óssea . A osteoporose é definida como uma desordem esquelética sistêmica, caracterizada por intensa atividade osteoclástica e formação reduzida de matriz óssea, alterando a micro-arquitetura dos ossos, inclusive os da face e promovendo um osso de baixa qualidade e mais suscetível à fratura.

A estrutura óssea é normal, no entanto, devido ao descompasso no remodelamento ósseo, as placas corticais tornam-se mais finas, o padrão trabecular fica mais discreto, apresentando amplos canais de reabsorção, ocorrendo ainda desmineralização avançada. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os critérios para diagnóstico da osteoporose, de acordo com a Densidade Mineral Óssea (DMO) são:

- Normal: o valor da DMO encontra-se dentro de, no máximo, um desvio-padrão, abaixo do encontrado em mulheres adultas jovens.

- Osteopenia: o valor da DMO encontra-se entre -1 e -2,5 desvios-padrão da normalidade.
- Osteoporose: o valor da DMO está abaixo de 2,5 desvios-padrão da normalidade.
- Osteoporose estabelecida: (fraturas): o valor da DMO está abaixo de 2,5 desvios-padrão na presença de uma ou mais fraturas por fragilidade óssea. A diminuição do estrógeno é o fator determinante e responsável pela gênese da osteoporose após a menopausa, sendo a perda óssea mais intensa nos cinco anos que se seguem a ela. Essa condição é mais frequente e mais dramática nas mulheres, que chegam a perder cerca de 40 por cento, 50 por cento da massa óssea até o final da vida .

A reabilitação com implantes dentários está se tornando amplamente difundida na sociedade e grande parte dos pacientes que procuram essa alternativa de tratamento encontra-se acima dos 60 anos de idade, fase em que a osteoporose é bastante comum, especialmente no gênero feminino. Assim como os ossos longos, a doença parece atingir os ossos orais, o que poderia afetar o sucesso de implantes dentais e a progressão das doenças periodontais. Portanto, a prevenção e o tratamento da osteoporose é um cuidado importante a ser observado em pacientes possíveis candidatos ao uso de implantes dentários, já que a capacidade regenerativa prejudicada do tecido ósseo poderia reduzir a cura em torno dos implantes, limitando assim o seu uso. Embora estudos clínicos não tenham sugerido que a osteoporose seja um fator de risco para o insucesso dos implantes, estudos em ratas ovariectomizadas são praticamente unânimes em demonstrar que a deficiência de estrógeno ocasiona menor área de contato, quantidade e qualidade óssea ao redor de implantes, bem como menor resistência ao torque.

Atualmente, terapia de substituição de estrógeno, moduladores seletivos de receptores de estrógenos, calcitonina e o uso de bifosfonatos são os tratamentos propostos para a osteoporose pós-menopausa. Em pacientes com osteoporose é esperado que os bifosfonatos consigam conter a perda da estrutura óssea, além de aumentar a sua densidade, diminuindo o risco de fraturas patológicas, resultantes da progressiva perda de densidade óssea. Em 2003, Yang et al. compararam as mandíbulas e tíbias de ratas, afirmando a relação entre osteoporose sistêmica e perda óssea na mandíbula. Vinte e quatro ratas foram divididas em grupo-controle e ovariectomizadas. Ratas ovariectomizadas são utilizadas como modelo de osteoporose pós-menopausa em mulheres. Após 16 semanas, as ratas foram sacrificadas e analisadas suas 10 mandíbulas e tíbias. Foram verificadas alterações no padrão trabecular em decorrência da diminuição do volume ósseo, com aumento dos espaços trabeculares nas ratas ovariectomizadas. A densidade óssea realmente afeta o plano de tratamento, a abordagem cirúrgica, a demora da cicatrização e a necessidade de uma carga progressiva. Tem sido relatado que a osseointegração de implantes dentais é possível em pacientes com osteoporose. Entretanto, um período de espera maior é necessário para a aplicação de carga protética. Fujimoto et al., em 1996, descreveram o caso de

uma paciente portadora de osteoporose severa que foi reabilitada com implantes dentais. Houve maior tempo de espera para a cicatrização (seis meses). Todos os implantes ósseos se integraram e nenhum problema foi observado após a fixação da prótese, demonstrando a possibilidade de tratamento com implantes de maneira satisfatória.

August et al., em 2001, compararam 168 mulheres pós-menopausa sem terapia de reposição hormonal, com reposição hormonal, 114 mulheres pré-menopausa, 59 homens com menos de 50 anos e 110 homens com mais de 50 anos em relação ao sucesso da osseointegração. Mulheres sem reposição hormonal obtiveram nível de fracasso maxilar significativamente maior (13,6 por cento) que mulheres pré-menopausa (6,3 por cento) e homens com mais de 50 anos (7,6 por cento). Mulheres tratadas tiveram menor taxa de insucesso quando comparadas às não-tratadas, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente diferente (8,1 por cento). Estudos clínicos em pacientes com osteoporose ainda sugerem que a colocação de implantes em rebordos alveolares edêntulos pode levar ao remodelamento ósseo benéfico devido à carga empregada, permitindo a estimulação do tecido ósseo de modo mais similar ao padrão fisiológico normal.

## CONCLUSÃO

Os bifosfonatos são medicamentos utilizados extensamente para o tratamento das disfunções e das doenças do metabolismo ósseo, como osteoporose, doença de Paget e mieloma múltiplo, além de ter imenso impacto na qualidade de vida de pacientes oncológicos. Apesar de estudos sugerirem bons resultados para tratamentos odontológicos nas áreas de endodontia, cirurgia e periodontia, não há nenhuma comprovação científica que indique o uso de bifosfonatos na área odontológica.

Pacientes que fazem uso de bifosfonatos por via oral, geralmente para tratamento de neoplasias, apresentam um alto risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares (até 12 por cento). Sugere-se que esses pacientes sejam encaminhados para adequação do meio bucal previamente ao início da terapia com bifosfonatos. Pacientes que fazem uso oral a longo prazo para tratamento de osteoporose possuem um baixo risco de osteonecrose dos maxilares (0,01 a 0,04 por cento), mesmo quando submetidos a tratamento odontológico invasivo (0,09 a 0,34 por cento). Ressalta-se que nenhum medicamento prescrito por outro profissional pode ser suspenso pelo dentista, devendo o dentista fazer contato e discutir uma eventual interrupção do tratamento. Os laços entre o dentista e a classe médica devem ser estreitados para que seja possível discutir o tratamento em conjunto e melhorar a qualidade no atendimento e na sobrevivência dos pacientes. Esses medicamentos, em geral, atuam na remodelação óssea por meio da diminuição da reabsorção óssea, via diferentes mecanismos, agindo principalmente sobre os osteoclastos, inibindo e reduzindo sua atividade.

Além disso, os bifosfonatos apresentam uma alta afinidade com a hidroxiapatita da superfície óssea, o que causa maior acúmulo desse mineral em regiões com alta atividade óssea. Nos últimos anos essa classe de medicamentos passou a ser alvo de inúmeros estudos no que diz respeito à cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial. Isso se deve, inicialmente, à publicação de Marx (2003) e, posteriormente, Ruggiero et al. (2004), que comprovaram a relação entre a administração dessas drogas e o desenvolvimento de necrose óssea avascular, tanto em maxila quanto em mandíbula. O uso de bifosfonatos vem sendo investigado nesses últimos anos na área da Odontologia em virtude da Implantodontia estar diretamente ligada às implicações do modelamento e remodelamento ósseo.

Inúmeras pesquisas têm sido desenvolvidas com o objetivo de minimizar a reabsorção óssea e tornar superior a qualidade e quantidade de tecido ósseo regenerado ao redor dos implantes. Um grupo de agentes químicos mediadores do metabolismo ósseo são os bifosfonatos, conhecidos pela sua capacidade de inibir a atividade osteoclástica e modificar o turnover ósseo. O conhecimento dos efeitos adversos dos medicamentos tem fundamental importância na escolha das drogas a serem empregadas e o manejo de pacientes, sob

terapia medicamentosa, pode ser dificultado por tais efeitos.

Em 2003 foi descrito pela primeira vez um novo efeito colateral associado ao uso de bifosfonatos com manifestação bucal denominada Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos (ONMAB/BRONJ). Mais uma vez a ciência mostra o caminho para se quebrar dogmas e estabelecer uma mudança comportamental em que a interação entre médicos e cirurgiões dentistas é fundamental, bem como a busca por literatura específica. O presente estudo faz uma revisão literária do entendimento do uso de bifosfonatos no contexto da Odontologia, principalmente por ser uma possível alternativa para a redução da perda e aumento da densidade óssea, bem como pela possibilidade do aparecimento de osteonecrose dos maxilares, o que requer medidas terapêuticas e preventivas no envolvimento de práticas invasivas. Os bifosfonatos ligam-se aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea mineralizada por longos períodos de tempo. Entre suas propriedades destacam-se a capacidade de inibir a função osteoclástica e a característica antiangiogênica. Entre os efeitos adversos mais frequentes observam-se: intolerância gastrointestinal, úlceras e erosões esofágicas, falência renal e mialgia. Além desses, desde 2003 a osteonecrose dos maxilares também tem sido relatada como um importante efeito adverso relacionado a essa terapia medicamentosa. A osteonecrose relacionada aos bifosfonatos 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 bifosfonatos 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, pode ser usada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática. Além disso, a grande afinidade pelo tecido ósseo justifica sua eficácia. O cirurgião-dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento com bifosfonatos. 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. Por isso, há a preocupação de muitos autores em estudar métodos que controlem a necrose dos maxilares.

Diante de todas essas alterações que os bifosfonatos provocam, alguns pesquisadores têm estudado a aplicação desse fármaco na odontologia. A terapia com os medicamentos pode dificultar o tratamento ortodôntico, porém, quando usado como medicação auxiliar no tratamento de reimplantes dentários ou implantes de titânio, apresenta resul-

tados satisfatórios. De acordo com todos estes estudos, fica claro que esse fármaco deve ser mais estudado, com o objetivo de esclarecer as possibilidades de seu uso para outros fins, além da aplicação para o tratamento de distúrbios ósseos.

**REFERÊNCIAS**

AMORIN, M. *Estudos recentes reforçam os mecanismos de ação desse medicamento e sua influência no prognóstico do tratamento odontológico.: Bifosfonatos: uma solução ou um problema?* [s.n.], 2018. Disponível em: <<http://www.inpn.com.br/InPerio/Materia/Index/143729>>. Acesso em: 8 Agosto. 2018. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 21.

AUGUSO, L. Os bisfosfonatos e implantes dentários. *Os BISFOSFONATOS e implantes dentários – ULTRA IMPORTANTE*, n. 2, p. 13, 2005. Disponível em: <<https://www.ortoblog.com/os-bisfosfonatos-e-implantes-dentarios-ultra-importante/>>. Acesso em: 1 Agosto. 2018. Citado 2 vezes nas páginas 9 e 12.

FERNANDES C. Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim Nova* 2005; 28(2):274-80.

SANTOS PSS. Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008; 30(6):501-4.

Martins MAT, Delgioglio A, Martins MD, Pavesi VCS, Lascala CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Res Bras Hematol Hemoter* 2009; 31(1):41-6.

RADOMINSKY SC. Pinto Neto AM, Marinho RM, Costa-Paiva LHS, Pereira Filho AS, Urbanetz AA, et al. In: *Projeto Diretrizes: osteoporose em mulheres na pós-menopausa*. Brasília: Associação Médica Brasileira; 2002.

MEIRA HC. Rocha MM, Noronha VRAS, Aguiar EG, Sousa AA, Rodrigues Neto DJ. Mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate use after implant placement: Case report. *Dental Press Implantol*. 2013 Apr-June;7(2):107-14.

PAULO ROSSETTI. Editor-científico da revista *ImplantNews*. Cirurgião-dentista, mes-tre e doutor em Reabilitação Oral – FOB/USP; Membro ITI (International Team for Oral Implantology).