

Faculdade Sete Lagoas – FACSETE

Miguel da Silva Carrara

**IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE
BIFOSFANATOS**

UBERLÂNDIA – MG

2023

Miguel da Silva Carrara

**IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE
BIOSFONATOS**

Monografia apresentada ao curso de Pós Graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial a obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientadora: Gleisson Romeu Alves Marques

UBERLÂNDIA – MG

2023

Carrara, Miguel da Silva, 1980
IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE
BIFOSFANATOS / Miguel da Silva Carrara – 2023

Orientador: Gleisson Romeu Alves Marques
Trabalho de conclusão de curso de especialização em implantodontia -
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, 2023

- 1- Bifosfonatos 2. Osteonecrose. 3. Implantes dentários
- 2- I. Marques, Gleisson Romeu Alves. II. Faculdade Sete Lagoas – FACSETE



Monografia intitulada **IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE BIOSFONATOS**

de autoria do aluno Miguel da Silva Carrara.

Aprovada em ____ / ____ / ____ pela banca constituída pelos seguintes professores:

Dra. Taís Alves dos Reis

Doutorado em Clínica Odontológica

Dra. Mirna Scalon Cordeiro

Doutorado em Odontologia (Diagnóstico Bucal)

Prof. Lawrence Pereira de Albuquerque

Mestrado em Implantodontia e Especialista e CTBMF

Uberlândia, ----- de ----- de 2023

Faculdade Seta Lagoas – FACSETE
Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170 _ Set Lagoas, MG
Telefone (31) 3773 3268 – www.facsete.edu.br

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Nilton Carrara Machado Júnior e Andréia da Silva Carrara que nunca mediram esforços para que eu e meus irmãos estudássemos, trabalhando de manhã, tarde e noite para que um dia pudéssemos nos formar e termos uma profissão de onde poderíamos tirar sustento e sermos bem sucedidos.

De modo especial, à minha madrinha Marlúcia e minha avó Zoé que sempre estive presente em todos os momentos da minha vida, tanto os bons quanto os ruins. Obrigado por fazerem parte da minha história e pelo amor e carinho que sempre tiveram por mim, vocês fizeram que o caminho se tornasse um pouco mais fácil!

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Aos professores, mestres, amigos pela paciência, compreensão, ajuda dada durante todo o curso e também a minha dupla Leonardo Orsi.

Em especial ao Professor Lawrence Albuquerque pelos ensinamentos que levarei para minha vida profissional, me ensinou muito com sua objetividade, serenidade, respeito e competência.

Em especial ao meu amigo grande amigo Diogo Oliveira, muito obrigado pela hospitalidade e companheirismo durante esses dois anos de curso.

Aos funcionários da ABO Regional de Uberlândia sempre muito educado e prestativo.

E também a todas as pessoas e amigos que estão e passaram comigo durante toda essa trajetória, sem o apoio e amizade de vocês tenho certeza que não conseguiria.

Muito Obrigado, vocês são muito especiais!

“Procure ser um homem de valor, em vez de ser um homem de sucesso.” Albert Einstein

RESUMO

Os bisfosfonatos foram introduzidos na classe médica como medicamentos inibidores de doenças osteodegenerativas como a doença de Paget, hipercalcemia maligna, osteoporose e para terapia em pacientes que apresentam metástases de neoplasias sólidas e mieloma múltiplo. Tais medicamentos são capazes de modificar o remodelamento ósseo, levantando questões sobre a influência em procedimentos cirúrgicos na área da Implantodontia. Há uma relação entre o uso de bisfosfonatos e o surgimento da osteonecrose dos maxilares (ONM), patologia esta relativamente recente, que interfere gravemente na qualidade de vida pela exposição de osso necrótico e dor na mandíbula e maxila, produzindo morbidade significativa ao doente afetado. A instalação de implantes dentais em pacientes que fazem terapia com bisfosfonatos ainda é um assunto controverso. Esta revisão de literatura tem por objetivo revisar a literatura sobre o uso de bisfosfonatos na Odontologia, principalmente por ser uma possível alternativa para a redução da perda e aumento da densidade óssea corporal, 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; Osteonecrose; Implantes Dentários.

ABSTRACT

Bisphosphonates were introduced into the medical profession as inhibitors of osteodegenerative diseases such as Paget's disease, malignant hypercalcemia, osteoporosis and for therapy in patients who have metastases from solid neoplasms and multiple myeloma. Such drugs are capable of modifying bone remodeling, raising questions about their influence on surgical procedures in the area of Implant Dentistry. There is a relationship between the use of bisphosphonates and the appearance of osteonecrosis of the jaws (ONJ), a relatively recent pathology that seriously interferes with quality of life due to the exposure of necrotic bone and pain in the mandible and maxilla, producing significant morbidity for the affected patient. The installation of dental implants in patients undergoing therapy with bisphosphonates is still a controversial issue. This literature review aims to review the literature on the use of bisphosphonates in Dentistry, mainly because it is a possible alternative for reducing loss and increasing body bone density, as well as the possibility of the appearance of osteonecrosis of the jaws, which requires therapeutic and preventive measures in the involvement of invasive practices.

Keywords: Bisphosphonates; Osteonecrosis; Dental implants.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO.....	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 BIFOSFONATOS	14
3.1.1 INDICAÇÕES.....	14
3.1.2 EFEITOS ADVERSOS	15
3.1.3 PREOCUPAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO BIFOSFONATO .	16
3.1.4 COMPLICAÇÕES DA TERAPIA COM BIFOSFONATOS.....	16
3.1.5 USO DE BIFOSFONATO E A OSSEOINTEGRAÇÃO.....	16
3.1.6 USO DE BIFOSFONATO E A IMPLANTODONTIA	17
3.3.7 CONDUTAS TERAPÊUTICAS	18
4 DISCUSSÃO	20
5 CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	23

1. INTRODUÇÃO

A Implantodontia é uma especialidade da odontologia dedicada a restabelecer a função de mastigação e estética perdidas, devido à ausência de um ou mais dentes (DUARTE, 2004).

De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais (AAOMS), a Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos (ONMAB) só é diagnosticada quando o paciente estiver em tratamento com bifosfonatos ou já ter feito uso dele, bem como apresentar áreas de exposição óssea necrótica nos maxilares, as quais persistem por mais de oito semanas e que não foram irradiadas. Pelo fato dos bifosfonatos serem uma classe de medicamentos que interagem no remodelamento ósseo, o uso prolongado desses fármacos pode levar ao comprometimento da qualidade óssea por excesso da supressão da reparação óssea (ALTUNTAL; GÜVENER, 2004; ALDUNTAL et al., 2007; MASHIBA et al., 2000).

Os bifosfonatos (BPs) são análogos do pirofosfato com alta afinidade pela hidroxiapatita óssea. Devido aos seus efeitos farmacológicos no osso, eles desempenham um papel importante nas desordens esqueléticas com taxas de remodelação óssea aumentada ou desequilibradas. São considerados fármacos eficazes no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, caracterizadas por aumento da reabsorção, como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástase óssea de câncer de próstata, pulmão e mama (FERNANDES, et al. 2005).

Essas drogas são divididas em primeira geração, não contendo nitrogênio (clodronato, etidronato e tiludronato) e segunda e terceira geração contendo nitrogênio (alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato) e os últimos diferem dos demais porque aderem mais firmemente ao mineral de hidroxiapatita no osso (GEGLER, et al. 2006).

A via de administração afeta a absorção esquelética da medicação. Bifosfonatos orais são pouco absorvidos e apresentam menos de 1% de biodisponibilidade, enquanto os endovenosos são completamente biodisponíveis. Bifosfonatos orais incluem alendronato, risedronato, etidronato, tiludronato. O pamidronato e o zoledronato são apenas intravenosos, enquanto

o ibandronato e o clodronato são administrados por ambas as vias (VASCONCELOS, et al.2004).

Uma das complicações mais graves da terapia de BP é a osteonecrose relacionada a bifosfonatos das mandíbulas (BRONJ). Devido ao crescente número de casos de osteonecrose nos maxilares associados a outras terapias anti-reabsortivas e antiangiogênicas, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais sugeriu em 2014 uma mudança de nomenclatura de BRONJ para osteonecrose relacionada à medicação da mandíbula (GEGLER, et al. 2006).

Desde a sua introdução à prática clínica há mais de 3 décadas, os bifosfonatos têm sido cada vez mais utilizados para tratar condições variadas, como distúrbios esqueléticos hereditários em crianças, pós-menopausa, osteoporose e metástases ósseas em pacientes com neoplasias malignas (CLEMENTINO, 2017).

Os bifosfonatos podem oferecer um benefício clínico substancial em condições em que um desequilíbrio entre a formação óssea mediada por osteoblasto e a reabsorção óssea mediada por osteoclastos está subjacente à patologia da doença; no entanto, a associação mais recém-reconhecida de uso de bifosfonatos com condições patológicas, incluindo baixos estados de turnover ósseo com fraturas patológicas resultantes, osteonecrose do maxilar e aumento da incidência de fibrilação atrial, trouxe o amplo uso atual de terapia com bifosfonatos (BROZOSQUI, et al. 2012) Clementino (2017) cita que os bifosfonatos são conhecidos por suprimir a reabsorção óssea que ocorre durante o processo de cicatrização normal, retardando assim a cicatrização óssea.

A osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos é o principal efeito colateral do seu uso; foi relatado pela primeira vez em 2003. A etiopatologia exata não é bem conhecida, mas vários fatores que afetam seu desenvolvimento foram relatados. A extração dentária é conhecida como um procedimento de alto risco devido à produção de um soquete ósseo.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi descrever sobre o uso de bifosfonato por pacientes que são submetidos a cirurgia de implantes.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos são derivados quimicamente estáveis de pirofosfato inorgânico (PPi), um composto que ocorre naturalmente em que 2 grupos fosfato estão ligados por esterificação. Nos seres humanos, o PPi é liberado como um subproduto de muitas das reações sintéticas do organismo; assim, pode ser facilmente detectado em muitos tecidos, incluindo sangue e urina. Estudos pioneiros da década de 1960 demonstraram que o PPi era capaz de inibir a calcificação pela ligação aos cristais de hidroxiapatita, levando à hipótese de que a regulação dos níveis de PPi poderia ser o mecanismo pelo qual a mineralização óssea é regulada (CLEMENTINO, 2017).

De acordo com a literatura, uma característica farmacológica crítica de todos os bifosfonatos é a sua afinidade extremamente alta, e consequente deposição em osso em relação a outros tecidos. Esta alta afinidade pelo mineral ósseo permite que os bifosfonatos obtenham uma concentração local elevada em todo o esqueleto. Consequentemente, os bifosfonatos tornaram-se a terapia primária para distúrbios esqueléticos caracterizados por remodelação esquelética excessiva ou desequilibrada, em que as atividades osteoclásticas e osteoblásticas não estão estreitamente acopladas, levando a reabsorção óssea mediada por osteoclastos excessivo (SANTOS,2017).

3.1.1 INDICAÇÕES

Os Bifosfonatos são um grupo de medicamentos utilizados na prevenção da perda da densidade óssea em algumas patologias como doença de Paget, tratamento da hipercalcemia induzida por tumor, tratamento da dor óssea, redução de complicações esqueléticas em pacientes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo, tratamento da osteoporose pós-menopausa, prevenção da perda óssea causada por tratamento com glicocorticóides, aumento da densidade óssea na fibrodisplasia, tumor de mama, próstata, pulmão, carcinoma de células renais e alívio dos sintomas da osteogênese imperfeita (EZRA & GOLOMB 2000).

E permitem uma redução significativa de diversas complicações como diminuição de fraturas patológicas, compressão de medula espinhal, hipercalcemia e necessidade de radioterapia ou cirurgia óssea subsequente. Além disso, são drogas utilizados para o tratamentos de metástases ósseas, já que reduzem a quantidade e a taxa de complicações esqueléticas no Mieloma Múltiplo e na câncer de mama avançado (VASCONCELLOS, DUARTE & MAIA 2003).

3.1.2 EFEITOS ADVERSOS

A toxicidade renal é um dos efeitos adversos dos bisfosfonatos. Vários fatores importantes podem ser relacionados ao risco de toxicidade renal, como dose elevada, tempo de infusão ou intervalo de administração mais curtos que o recomendado. Devido ao efeito cumulativo, a dose total de bisfosfonatos pode ter um papel importante em casos de tratamentos longos. Nos bisfosfonatos orais não existe uma associação tão significativa com a nefrotoxicidade como os intravenosos. É necessário uma avaliação da função renal, principalmente em idosos para um uso seguro e sem conseqüências. Outros efeitos relatados são a conjuntivite não específica, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundário, dor musculoesquelética, osteonecrose dos maxilares, fibrilação auricular, fraturas atípicas da diáfise femural, reações cutâneas, urticárias, prurido e líquen plano (CREMERS & PAPAPOULOS 2011).

Apesar de boa tolerância e seus benefícios sistêmicos, os BFs têm sido associados a efeitos gastrointestinais adversos como náusea, vômito e diarreia, esofagite erosiva e gastrite, relacionados a administração de alendronato. Alguns bisfosfonatos podem ainda provocar efeitos inflamatórios indesejáveis, como febre em 10% a 50% dos pacientes, bem 25 como estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias (PAZIANAS & ABRAHANSEN 2011; CREMERS & PAPAPOULOS 2011).

3.1.3 PREOCUPAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADA AO BIFOSFONATO

Embora o uso de bifosfonatos e desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula foram temporalmente associados, uma relação causal não foi identificado. Assim, apesar da literatura científica crescente que se desenvolveu desde a associação entre a terapia com bifosfonatos e osteonecrose da mandíbula foi relatada pela primeira vez em 2003, muitas questões fundamentais permanecem sem resposta (BARBOSA et al., 2016).

3.1.4 COMPLICAÇÕES DA TERAPIA COM BIFOSFONATOS

Doses de bifosfonato devem ser ajustadas para pacientes com insuficiência renal moderada a grave.. Particularmente em pacientes que recebem preparações intravenosas, podem levar a uma deterioração rápida da função renal, provavelmente por causa de sua acumulação local no rim (SANTOS 2016).

Dentre as complicações com o uso de bifosfonato pode-se mencionar: Irritação esofágica e erosão podem ocorrer com a terapia de bifosfonato oral, particularmente em pacientes com doença de refluxo gastroesofágico conhecido ou estenose esofágica. A manutenção rigorosa de uma postura ereta durante 30 a 60 minutos após a ingestão, com um copo cheio de água, dependendo do bifosfonato oral, e o uso de semanal em vez de preparações diárias é ambos susceptíveis de limitar o risco de adversos efeitos. Para pacientes incapazes de tolerar bifosfonatos orais, preparações intravenosas (como descrito anteriormente) são agora aprovadas pela FDA e não associadas com irritação gastroesofágico (BARBOSA et al., 2016).

3.1.5 USO DE BIFOSFONATOS E A OSSEOINTEGRAÇÃO

A instalação de implantes atualmente é considerada um procedimento de eleição no que se refere à reposição de dentes perdidos ou ausentes e no restabelecimento de sua função. Nos últimos anos, houve um aumento do número de implantes instalados, sendo que a maioria destes em pacientes com mais de 65 anos. Patologias como a osteoporose e outras patologias

osteodegenerativas comuns nesta idade podem interferir no processo de osteointegração dos implantes. (SERRA; LLORCA; DONAT, 2008).

Diante do exposto, é importante ressaltar que o uso de bifosfonatos vem sendo investigado nesses últimos anos na área da Odontologia e em virtude da Implantodontia estar diretamente ligada às implicações de remodelamento ósseo e faz-se necessário compreender as possíveis complicações na instalação de implantes em pacientes que fazem uso deste fármaco (AMADEI et al., 2006).

Todavia, é imprescindível realizar uma anamnese abrangente é essencial antes do início de qualquer tratamento. Os fatores de risco potenciais devem ser documentados: radioterapia prévia, quimioterapia, coagulopatias, distúrbios vasculares, abuso de álcool e tabagismo (MISCH, 2009).

Embora existam muitos dados sobre os efeitos benéficos dos BFs no tratamento das doenças ósseas avançadas, diversos relatos documentam a capacidade destes medicamentos em causar lesões locais de osteonecrose. Muitos casos inicialmente relatados foram após a cirurgia óssea em pacientes que faziam uso de BFs mais potentes contendo nitrogênio: o pamidronato e o ácido zoledrônico. Todavia, as lesões de osteonecrose também foram relatadas com bisfosfonatos orais: o residronato e o alendronato (MISCH, 2009).

As complicações relatadas em relação ao uso dos bisfosfonatos foram muito similares àquelas descritas inicialmente no século XIX, quando em 1845 numerosos casos 32 de necrose dos maxilares foram documentados em operários na fábrica que produzia fósforos. Os sintomas incluíam dor e inflamação tecidual, levando à extensão progressiva com grandes áreas de envolvimento e seqüestro ósseos. Tais lesões resultavam em altas taxas de morbidade e mortalidade, até que mudanças na higiene ambiental erradicaram o problema (MISCH, 2009).

3.1.6 USO DE BIFOSFONATOS E IMPLANTODONTIA

De acordo com a literatura, na Implantodontia, a obtenção de novo osso na superfície do implante dental depende diretamente de uma população ativa e equilibrada de osteoblastos e osteoclastos. Qualquer perturbação nessa

relação celular pode alterar a quantidade e qualidade do osso formado, levando a deficit de massa óssea. Nestas condições, o processo de osseointegração estaria prejudicado em indivíduos osteoporóticos. Parece que as características biomecânicas do osso osteoporótico não oferecem a mesma estabilidade para implantes osseointegrados (LUIZE et al., 2005).

A instalação de implantes hoje em dia é considerada um procedimento de eleição no que se refere à reposição de dentes perdidos ou ausentes e o restabelecimento de sua função. Nos últimos anos, houve um aumento do número de implantes instalados, sendo que a maioria destes em pacientes com mais de 65 anos. Patologias como a osteoporose e 37 outras patologias osteodegenerativas, comuns nesta idade, podem interferir no processo de osseointegração dos implantes (SERRA, LLORCA & DONAT 2008).

Nesse sentido, é fundamental realizar uma anamnese abrangente é essencial antes do início de qualquer tratamento. Os fatores de risco potenciais devem ser documentados; radioterapia prévia, quimioterapia; gênero feminino, coagulopatias, exostoses, distúrbios vasculares, abuso de álcool e tabagismo (MISCH, 2009).

Portanto, a osteonecrose dos maxilares apresenta-se como um efeito adverso associado à terapêutica com os bisfosfonatos e o desenvolvimento desta patologia pode ser desencadeado por procedimentos cirúrgicos e trauma. O tempo de uso, a dose administrada e a potência são variáveis que podem aumentar o risco (ASSEL, 2009) .

3.1.7 CONDUTAS TERAPÊUTICAS

Como prevenção, os pacientes que serão submetidos ao tratamento com BFs endovenosos ou orais devem ser previamente avaliados por um cirurgiãodentista com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. Os exames extra bucal e intra bucal devem ser realizado acompanhado do exame radiográfico. O paciente deverá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios, extrações dentárias estratégicas, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória das próteses dentárias são necessárias para evitar possíveis complicações sendo

que qualquer tratamento invasivo deve ser realizado pelo menos com 1 mês antes do início da terapia com bifosfonatos permitindo tempo suficiente para o reparo e cobertura da lesão. Os pacientes que por ventura estiverem fazendo uso destas drogas deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes (MIGLIORATI et al., 2006).

Diante disso, a literatura relata que procedimentos cirúrgicos orais, incluindo instalação de implantes dentais, são conhecidos por serem fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose em paciente com câncer em tratamento com bifosfonatos nitrogenados em doses intravenosas. De fato, a maioria dos casos de osteonecrose relatados na literatura após instalação de implantes dentais envolve pacientes que recebem altas doses intravenosas de bifosfonatos para o tratamento de metástases ósseas e mieloma múltiplo (ASSEL, 2009).

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

Todavia, o tratamento da ONMAB é bastante variado, controverso e desafiador, visto que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento. O uso de antissépticos bucais, como a clorexidina a 0,12%, antibioticoterapia sistêmica, além de procedimentos cirúrgicos, como curetagem e ressecção ósseas, tem sido realizado como estratégias de tratamento da ONMAB. Estes pacientes muitas vezes se queixam de dor e, portanto, é importante controlar os sintomas, controlar infecções secundárias, limitando a extensão das lesões, e impedindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose. Na ausência de um protocolo terapêutico eficaz, a laserterapia de baixa potência pode ser útil no tratamento desses pacientes (RUGGIERO et al., 2009).

4. DISCUSSÃO

Os bifosfonatos são amplamente utilizados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo. Comumente, é utilizado pela via oral em paciente com osteoporose, doença de Paget, osteopenia e osteogênese imperfeita, e, endovenoso em tumores malignos, como hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas osteolíticas comuns em cânceres de mama, próstata ou pulmão (MADRID et al., 2009; ZANICOTTI et al., 2018).

A partir do seu efeito sobre os osteoblastos, direta ou indiretamente, conseguem inibir a reabsorção óssea, por meio da redução da remodelação. Esse efeito faz que a densidade mineral óssea dos pacientes seja aumentada, reduzindo assim o índice de fraturas ósseas e melhorando a qualidade de vida (KWAK et al., 2009).

Existe um consenso geral de que os implantes em pacientes desdentados parece ser uma opção recomendável, especialmente para os pacientes que apresentam desfavorável condição anatômica ou não se adaptam ao tratamento com próteses convencionais. Do mesmo modo, a faixa etária mais acometida pela ONMAB é a sexta década de vida, além de estudos mostrarem que acomete cerca de duas vezes mais o sexo feminino e a mandíbula (RUGGIERO et al. 2004; MARX et al., 2005; SERRA; LLORCA; DONAT, 2008; VESCOVI et al., 2011).

A literatura demonstra que a instalação de implantes em paciente que fazem ou já fizeram uso de BF intravenoso é uma contra indicação absoluta. Isso porque a potência relativa do bifosfonato usado é maior e a capacidade de resposta frente a algum dano torna-se difícil uma vez que o paciente em si já está com sua defesa diminuída (SHIROTA et al., 2009; MARX; CILLO; ULLOA, 2007; SVERZUT et al., 2012).

Quanto à instalação de implantes em pacientes que fazem uso de BFs orais existem diversos estudos que possuem resultados variados. Jeffcoat et al. (2006) ao comparar o sucesso de implantes em pacientes que receberam bifosfonatos orais em uma média de três anos com pacientes que não utilizavam concluiu que não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Com isso, o estudo indica que a terapia oral com bifosfonatos não está associada à falha de implantes dentais, apesar de considerar em seu estudo a longa meia-vida e permanência da droga nos ossos. Outros estudos similares que compararam os mesmos grupos com a mesma faixa de tempo também obtiveram os mesmo resultados, mostrando que a instalação de implantes em pacientes usando bifosfonatos orais não é uma contra indicação absoluta e que a perda de implantes está associada também a outros fatores locais e sistêmicos. No entanto, os pacientes devem ser alertados quanto aos riscos da osteonecrose, já que é um quadro debilitante que pode trazer grandes prejuízos (RUGGIERO et al., 2009; JEFFCOAT et al., 2006; GRANT et al., 2009).

Uma alternativa para mensurar o risco de realizar cirurgias em pacientes que fazem uso de BFs orais é pelo exame CTX, onde níveis de CTx menores que 100 pg/ml representaram alto risco para o desenvolvimento de ONMAB, valores entre 100 pg/mL e 150 pg/mL, risco moderado e valores acima de 150pg/ml representaram risco mínimo (BORTONLINI, 2009; VALERO et al., 2010).

Entretanto, após o desenvolvimento da osteonecrose, tratamento para a regressão da lesão é citadas de acordo com o estágio da extensão da mesma, podendo variar desde apenas a prevenção até ao debridamento da lesão e, mais radicalmente, ressecção cirúrgica (AAOMS). Alguns trabalhos com bioestimulação a laser sobre estes tecidos têm demonstrado bons resultados nos tratamento dessas lesões (VESCOVI et al., 2008; ANGIERO et al., 2009).

De acordo Andrade (2014 p 232), não existe uma causa exata para a osteonecrose que os BFs induzem. Cogitam-se hipóteses como o efeito antiangiogênico, toxicidade a mucosa local, genética e supressão da remodelação óssea, sendo a última mais aceita atualmente.

Mais estudos se fazem necessários na determinação de um modelo animal para estudo dos efeitos dos bifosfonatos, assim como para a determinação desses efeitos e se apresentam implicações à prática clínica. Já a perda óssea foi reduzida pelo uso de bifosfonatos em processos que induzem a reabsorção óssea, como movimentação ortodôntica e periodontites apicais (XIONG et al.,2007;SHINODA et al., 2008; XIONG et al., 2010). Há de se

ênfatizar que uma menor perda óssea, no caso das periodontites, não necessariamente significa melhor ou pior resultado em relação ao reparo de lesões. A reabsorção óssea faz parte do processo de formação da lesão inflamatória periapical, sendo essa necessária à defesa do organismo frente à infecção endodôntica (ESTRELA, 2009).

Dessa forma, já existem estudos suficientes mostrando que implantes podem ser instalados como segurança em pacientes usando BF orais, porém pela via endovenosa deve-se evitar a indicação (DE ANDRADE, 2014, p. 236). Da mesma forma o Conselho de Assuntos Científicos da ADA ressalta a importância de deixar o paciente ciente da possibilidade de ARONJ, mas encoraja para sua realização, já que estudos mostram chances de sucesso da terapia implantar semelhante a pacientes sem histórico de uso de BFs (HELLSTEIN et al., 2011).

5. CONCLUSÃO

A reabilitação com implantes dentários em pacientes com histórico de uso dos BFs, ainda é contraditória. A literatura mostra casos de sucesso e de falha/ARONJ nesses pacientes. Quanto ao risco de desenvolvimento de ARONJ, fatores devem ser levados em consideração, como tipo de bisfosfonato, via de administração, tempo de uso e condição sistêmica. O uso de BFs não é uma contraindicação absoluta de a terapia implantar, sendo que pacientes que usam BFs orais podem ser submetidos a terapia, enquanto BFs endovenosos permanecem como alto risco para ARONJ. Além disso, o maior risco de OMAB é visto quando os implantes são instalados em pacientes que já fazem o uso de BF há algum tempo. Em todos os casos, o paciente deve ser alertado da possibilidade de ARONJ, e deve-se avaliar individualmente cada caso, bem como riscos e benefícios da terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FERNANDES, Christian; LEITE, Rodrigo Souza; LANÇAS, Fernando Mauro. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 274-280, 2005.
2. FERNANDES C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: Síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quím Nova*. 2005; (28):274-80.
3. MADRID, Carlos; SANZ, Mariano. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. **Clinical oral implants research**, v. 20, p. 87-95, 2009.
4. Martin DC, O’Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(3):508-14.
5. Narai S, Nagahata. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:218-223.
6. Papapoulos SE. Biphosphonates:how do they work? *Best Praticce & Research Clin End & Metabolism* 2008;22(5):831-847.
7. Qi MC, Zhou XQ, Hu J, Ou ZJ, Yang JH, Liu M et al. Oestrogen replacement therapy pro mote bone healing around dental implants in osteoporotic rats. *Int J Oral Maxillofacial Surgery* 2004; 33:279-285.
8. MARX, Robert E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.
9. MONTOYA CARRALERO, José M^a et al. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates. **A bibliographic review**. 2010.
10. RUGGIERO, S. L.; DREW, S. J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. **Journal of dental research**, v. 86, n. 11, p. 1013-1021, 2007.
11. RUGGIERO, Salvatore L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 62, n. 5, p. 527-534, 2004.
12. SCHWARTZ, Ann V. et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. **Journal of bone and mineral research**, v. 25, n. 5, p. 976-982, 2010.

13. STRAMANDINOLI-ZANICOTTI, Roberta Targa et al. Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. **RSBO: Revista Sul-Brasileira de Odontologia**, v. 15, n. 1, 2018.
14. THUMBIGERE-MATH, Vivek et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 74, n. 4, p. 738-746, 2016.
15. Yamazaki M, Shirota T, Tokugawa Y, Motohashi M, Ohno K, Michi K et al. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 Apr;87(4):411-18.