

Faculdade Sete Lagoas – FACSETE

Elvira Carvalho de Oliveira Barros

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OSTEONECROSE DOS MAXILARES E BIFOSFONATOS  
EM IMPLANTODONTIA: revisão de literatura**

São Luís

2019

Elvira Carvalho De Oliveira Barros

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OSTEONECROSE DOS MAXILARES E BIFOSFONATOS  
EM IMPLANTODONTIA: revisão de literatura**

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial a obtenção do título de especialista em implantodontia.

Orientador: Prof. Esp. Marcius Vinicius Reis de Araújo Carvalho

São Luís

2019

Carvalho de Oliveira Barros, Elvira.

Associação entre osteonecrose dos maxilares e bifosfonatos em implantodontia: revisão de literatura / Elvira Carvalho de Oliveira Barros. -- 2019  
25 f. il. ; 30 cm.

Orientador: Marcius Vinicius Reis de Araujo Carvalho.  
Monografia – Faculdade Sete Lagoas.  
Sete Lagoas, 2019. Inclui bibliografia.

1. Bifosfonatos. 2. Osteonecrose. 3.Implantes

Monografia intitulada “Associação entre Osteonecrose dos Maxilares e Bifosfonatos em Implantodontia: revisão de literatura” de autoria da aluna Elvira Carvalho de Oliveira Barros.

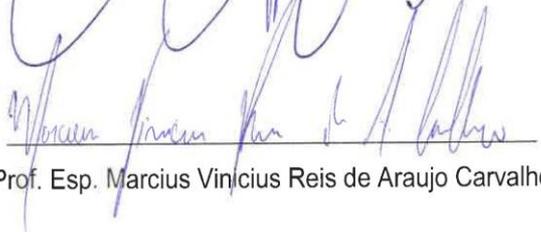
Aprovado em: 18 / 03 / 2019 pela banca constituída dos seguintes professores:



Profa. Dra. Gracielle Rodrigues Tavares



Prof. Ms. Sócrates Steffano Silva Tavares



Prof. Esp. Marcius Vinicius Reis de Araujo Carvalho

São Luis, 18 de março de 2019



## **AGRADECIMENTOS**

Hoje, ao lembrar o caminho percorrido, desde os primeiros passos na vida escolar, até a pós-graduação, a minha mensagem é de gratidão.

Gratidão à Deus, presença forte e fiel sempre a me fortalecer e proteger, que em seu infinito amor, concedeu-me coragem para lutar, e perseverança para vencer todos os desafios.

Gratidão aos meus pais, que com suas orações e provas diárias de amor, deram-me força e a segurança necessária para trilhar meu caminho, seguir adiante e conquistar meus sonhos.

À Alinne Mendes, por acreditar sempre em meu potencial e sempre me recordar que em seu ponto de vista sou “a melhor dentista que existe”, seu apoio e presença são fundamentais em todos os dias de minha vida.

Gratidão à minha sócia, Natália Escobar, por toda paciência, conselhos e por toda segurança que sinto ao trabalhar com você.

À minha dupla Aline Abinader, que é minha companheira de jornada, agradeço por essa amizade, por toda ajuda e apoio nos momentos de dificuldade.

Aos professores Sócrates, Gracielle, Marcius e Silvia, serei eternamente grata por toda atenção, carinho, ensinamentos e por serem os principais motivadores dessa jornada, pois sem o incentivo de vocês jamais teríamos conseguido chegar tão longe.

## RESUMO

Os bifosfonatos (BF) são fármacos que tem a finalidade de inibir a reabsorção óssea e são indicados para o tratamento de Osteoporose, Metástase óssea, Mielomas múltiplos e Doença de Paget. São fármacos análogos dos pirofosfato, que possuem alta afinidade pelo tecido ósseo inibindo a ação dos osteoclastos. Apesar de apresentarem benefícios para pacientes portadores de tais enfermidades, esses medicamentos podem ser considerados fatores de risco para o insucesso no tratamento de implante, por estarem relacionados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (OMN).

Palavras-chave: bifosfonatos; osteonecrose; implantes.

## **ABSTRACT**

Bisphosphonates (BPs) are drugs that have the purpose of inhibiting bone resorption and are indicated for the treatment of Osteoporosis, Bone Metastasis, Multiple Myelomas and Paget's Disease. They are pyrophosphate analogs, which have high affinity for bone tissue, inhibiting the action of osteoclasts. However, the use of some medications, among them bisphosphonates, are associated as a risk factor for the failure in implant treatment since it is related to the onset of osteonecrosis of the jaw (BRONJ).

Keywords: bisphosphonates; osteonecrosis; implants.

## LISTA DE FIGURAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>FIGURA 1 - Estrutura Molecular do Bifosfonato .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>QUADRO 1 - Bifosfonatos com seus nomes comerciais, presença de nitrogênio, idincações, dosagem, potência e vias de administração.....</b> | <b>12</b> |
| <b>FIGURA 2 - Reação dos osteoclastos após englobarem os BFs.....</b>  | <b>13</b> |
| <b>FIGURA 3 - Aspecto clínico da osteonecrose em maxila, evidenciando a perda de implantes .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>QUADRO 2 - Estágios da osteonecrose.....</b>  | <b>18</b> |

## SUMÁRIO

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO</b> .....                      | <b>9</b>  |
| <b>2</b>   | <b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....           | <b>11</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Bifosfonatos</b> .....                    | <b>11</b> |
| 2.1.1      | Apresentação.....                            | 11        |
| 2.1.2      | Mecanismo de ação.....                       | 13        |
| 2.1.3      | Reações adversas .....                       | 14        |
| <b>2.2</b> | <b>Implantodontia</b> .....                  | <b>15</b> |
| 2.2.1      | Osseointegração.....                         | 15        |
| 2.2.2      | Osteonecrose dos Maxilares (OMN) e BFs ..... | 16        |
| <b>3</b>   | <b>DISCUSSÃO</b> .....                       | <b>19</b> |
| <b>4</b>   | <b>CONCLUSÃO</b> .....                       | <b>22</b> |
|            | <b>REFERÊNCIAS</b> .....                     | <b>23</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O número de casos de reabilitação por implante dentário tem crescido significativamente, isso ocorre devido a taxa de sucesso e previsibilidade do tratamento, bem como o aumento da expectativa de vida da população. Contudo, mesmo diante de excelentes resultados, existem fatores que influenciam o tratamento, como alterações sistêmicas e o uso de alguns fármacos, dentre eles os bifosfonatos (GOMES *et al.*, 2017).

Os bifosfonatos (BFs), por sua vez, são fármacos sintéticos que se ligam a hidroxiapatita presente na matriz óssea, ao serem englobados por Osteoclastos durante o processo de remodelamento, causam apoptose celular e conseqüentemente a inibição da reabsorção óssea (CHAVES *et al.*, 2018). Por ser um antirreabsortivo de grande capacidade, os BFs são utilizados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, como: Osteoporose, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, Doença de Paget, osteogênese imperfeita e casos de metástase óssea (GOMES *et al.*, 2017).

A literatura também tem mostrado o surgimento de leões necróticas nos maxilares de pacientes que fazem uso deste medicamento por tempo prolongado, onde a maioria dos casos ocorrem após intervenções cirúrgicas como exodontias e cirurgias para a instalação de implantes (FERNÁNDEZ *et al.*, 2015). A associação entre BFs e a osteonecrose dos maxilares (OMN) após o tratamento odontológico oferece riscos à saúde do paciente, portanto, deve ser avaliada pelo cirurgião dentista em conjunto com o médico responsável, para um melhor planejamento e tratamento, visando diminuir os riscos e melhorar o prognóstico (FLORES *et al.*, 2016).

Pacientes que fazem uso dos BFs por via oral tem se mostrado menos propícios ao surgimento de OMN em comparação aos que fazem uso do medicamento por via endovenosa. O uso concomitante dos BFs com outros medicamentos, como corticosteroides e quimioterápicos, bem como problemas sistêmicos como a imunossupressão e a diabetes mellitus, podem ser outro fator de risco para o desenvolvimento dessa condição bucal (PREARO, 2014)

A osteonecrose possui aspectos clínicos de difícil controle, podendo apresentar até exposição de osso necrótico na cavidade bucal e focos infecciosos persistentes. Portanto, médicos e Cirurgiões Dentista devem ter uma boa relação,

afim de evitarem complicações que o uso contínuo dos BFs podem provocar, proporcionando assim o tratamento ideal para o paciente (OLIVEIRA; IZOLANI NETO, 2016).

Procedimentos odontológicos de rotina como profilaxia, procedimentos periodontais, restaurações e próteses, podem ser realizados normalmente em pacientes usuários de BFs, sendo contraindicado todos os tratamentos que tenham ligação direta com o tecido ósseo, como cirurgias periodontais, exodontias, tracionamento ortodôntico e a instalação de implantes, sendo assim considerados tratamentos de risco (MORAES *et al.*, 2013).

O risco de desenvolvimento de um processo necrótico em resposta ao trauma decorrente de procedimentos cirúrgicos, põe em dúvida a segurança do tratamento de implante em pacientes que fazem uso dessas drogas. Logo, é importante que sejam informados sobre os riscos inerentes ao desenvolvimento de necrose dos maxilares e perda do implante (MORATO, 2015).

Diante do crescente número de casos de pacientes usuários de bifosfonatos na rotina odontológica, é de extrema importância que o cirurgião dentista esteja bem informado sobre o assunto, para que esteja apto a realizar um diagnóstico satisfatório e traçar o planejamento ideal de acordo com o caso. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura que relaciona o risco de desenvolvimento da osteonecrose em pacientes que fazem uso de bifosfonato e os tratamentos por meio de implantes dentários.

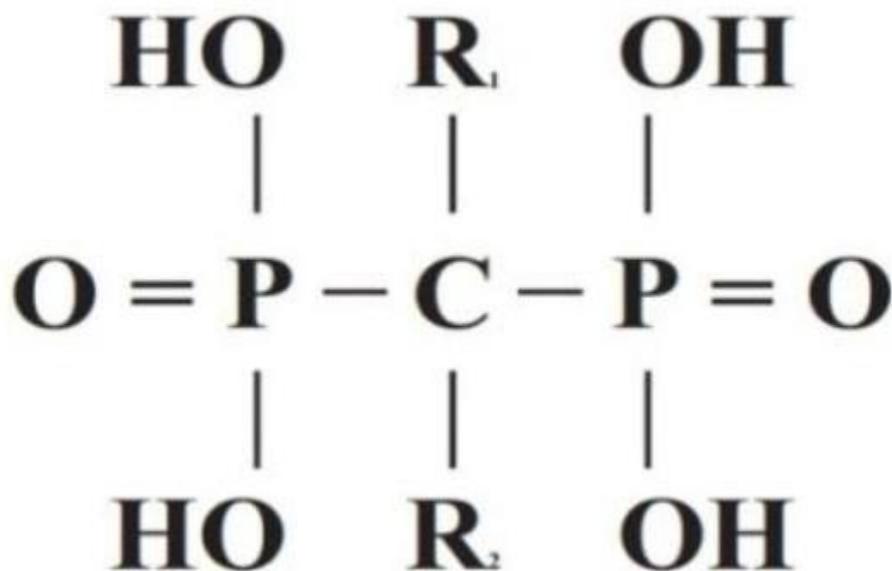
## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Bifosfonatos

#### 2.1.1 Apresentação

Bifosfonatos são fármacos sintéticos correspondentes ao pirofosfato de sódio, que funciona como regulador no processo de reabsorção e calcificação óssea. Porém, por sofrer rápida hidrólise enzimática, o pirofosfato se prova um antirreabsortivo não tão potente para o tratamento de neoplasias ósseas, frente a potência apresentada pelos BFs, que possuem um átomo de carbono (P-C-P) ao invés do átomo de oxigênio existente na estrutura molecular do pirofosfato (P-O-P), aumentando dessa forma sua meia vida (CHAVES *et al.*, 2018). Na figura 1 pode-se observar a característica estrutural do bisfosfonato.

Figura 1 - Estrutura Molecular do Bifosfonato



Fonte: Farsoun (2016)

Sua administração pode ocorrer por via oral ou endovenosa, sendo que o trato gastrointestinal não promove uma absorção com a mesma eficácia que a administrada diretamente na corrente sanguínea. Porém, independente da forma de

administração, o fármaco pode induzir o surgimento de alguns efeitos colaterais como inflamações no trato gastrointestinal, câncer de esôfago, distúrbios hidroeletrólíticos, dores musculares e esqueléticas, fibrilação auricular, osteonecrose dos maxilares, dentre outras (SOUZA, 2017).

Os BFs podem ser nitrogenados, como o Zolendronato, o Alendronato de Sódio, o Ibandronato de Sódio, o Pamidronato de Sódio e o Risedronato de Sódio; e podem ser não nitrogenados, como o Clodronato e o Etidronato (RUGGIERO *et al.*, 2014). Os BFs não nitrogenados são metabolizados de forma mais acelerada pelo organismo, o que explica o seu menor potencial de ação. Sua ação se dá devido a uma disputa entre BFs e ATP (adenosina trifosfato) encontrada nos osteoclastos, provocando o processo de apoptose celular. Já os BFs nitrogenados apresentam maior potencial de ação, uma vez que possuem nitrogênio, que não é metabolizado pelo organismo, dessa forma agem por período extenso devido ao seu acúmulo na matriz óssea (quadro 1) (PREARO, 2014).

Quadro 1 - Bifosfonatos com seus nomes comerciais, presença de nitrogênio, indicações, dosagem, potência e vias de administração

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

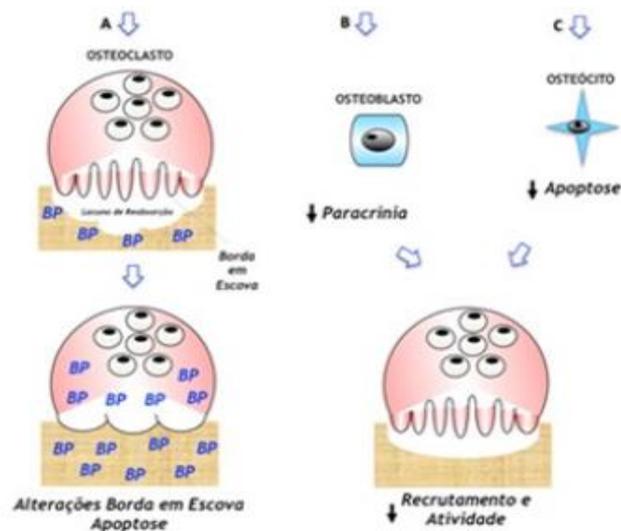
Fonte: Bispo (2013)

Os BFs também foram divididos em gerações, totalizando 3. O etidronato compõe a primeira geração. A segunda é composta por aminobifosfonatos, tendo como exemplo, o alendronato, pamidronato e clodronato. A terceira geração é composta também por aminobifosfonatos, porém que tem cadeia cíclica, dentre seus exemplos estão o zolendronato e o risendronato, que por sua vez apresentam potência maior que os fármacos das outras gerações (CHAVES *et al.*, 2018).

### 2.1.2 Mecanismo de ação

Seu mecanismo de ação ainda não possui explicação concreta, porém já é comprovado que após administrados, os BFs se depositam na matriz óssea onde são incorporados por osteoclastos. Uma vez absorvidos, provocam a quebra do citoesqueleto ou o desaparecimento da borda vilosa dos osteoclastos, gerando direta ou indiretamente a apoptose celular. Sem ação das células responsáveis pela remodelação óssea, passa a haver um aumento na densidade esquelética, melhorando assim a qualidade mineral e reduzindo o risco de fraturas (FLORES *et al.*, 2016). São fármacos que também atuam de forma antiangiogênica, reduzindo a formação de novos tubos capilares, aumentando assim a taxa de apoptose celular (figura 2) (PREARO, 2014).

Figura 2 – Reação dos osteoclastos após englobarem os BFs



Fonte: Chaves et al. (2018)

Ainda segundo Prearo (2014), o uso de medicamento por via oral proporciona baixa absorção dos mesmos. Em áreas mineralizadas no tecido ósseo os acúmulos de BFs são de aproximadamente 50% do que foi administrado e levam de meses a anos para serem absorvidos por completo. Sua forma inalterada encontrada livre no plasma sanguíneo é excretada por via renal.

Os BFs em geral são pouco absorvidos pelo intestino (1% a 7%), mas quando absorvidos, ligam-se ao cálcio presente nos cristais de hidroxiapatita, com uma meia vida que pode ultrapassar dez anos. Seu mecanismo de ação provoca inicialmente ganho de densidade óssea, uma vez que permite formação óssea e impede sua reabsorção, nos meses iniciais. A porcentagem do fármaco que não for absorvida pelo intestino será excretada pelos rins. Também será excretado pela urina a droga que foi absorvida e posteriormente fagocitada pelos osteoclastos ao longo dos anos, justificando sua meia vida por mais de dez anos (FERREIRA, 2017).

Esses fármacos permanecem depositados em grandes quantidades nos maxilares, uma vez que são ossos que apresentam vascularização e atividade celular maior que a dos outros ossos do corpo humano. Tudo isso devido a necessidade de constante remodelação óssea gerada pelas tensões diárias sofridas pelos tecidos de suporte (VERZOLA, 2014).

### 2.1.3 Reações adversas

As reações adversas mais comuns no uso de Bifosfonatos estão relacionadas ao aparecimento de esofagite, náuseas, vômitos, reações alérgicas, distúrbios do paladar, dores musculares, articulares e ósseas. Há também, casos não tão comuns de microfraturas ósseas, uma vez que o uso prolongado dessas drogas pode causar a diminuição do turnover ósseo (FLORES *et al.*, 2016).

A osteonecrose dos maxilares também está ligada ao uso de BFs, sendo que a mandíbula sofre maior incidência que a maxila. Aproximadamente 60% dos casos surgem após a realização de cirurgias que envolvem contato com o tecido ósseo (GOMES *et al.*, 2017).

## 2.2 Implantodontia

### 2.2.1 Osseointegração

Branemark, Zarb e Albrektsson (1985) define a osseointegração como o contato direto entre a superfície do implante e a estrutura óssea inerte.

A osseointegração tem início logo a após a instalação do implante, pois nesse momento um coágulo sanguíneo já se encontra em formação na área cirúrgica, onde também pode se observar uma rede de fibrina rica em células sanguíneas e de defesa. Em seguida começa o processo de fibroplasia, que é a substituição do coágulo por um tecido neoformado de granulação, que apresenta uma quantidade favorável de células mesenquimais, que compõem a matriz e a estrutura tecidual de vasos sanguíneos que serão formados. O passo seguinte é representado pelo surgimento de uma pequena quantidade de células inflamatórias e células imaturas de osso reticulado, encontradas nos tecidos compostos por células mesenquimais dos vasos sanguíneos (LINDHE; LANG; KARRING, 2008).

Ainda segundo Lindhe, Lang e Karring (2008), após um período aproximado de 4 semanas já se pode observar a presença de osso mineralizado em contato com algumas áreas da superfície do implante e osso esponjoso na câmara de cicatrização, já com grande quantidade de vasos e células mesenquimais. Os autores afirmam que a remodelação óssea ocorre entre a sexta e a décima quarta semana do processo de osseointegração do implante, neste período já se pode observar a existência de osso mineralizado em quase todo o arca-bouço, pode-se perceber que na trabécula óssea estão presentes adipócitos, células mesenquimatosas e osso medular, que é vascularizado.

Preconiza-se que o processo inteiro de osseointegração tem duração mínima de 4 meses na mandíbula, enquanto na maxila estipula-se um período de 6 meses, em decorrência da porosidade e do espaçamento ósseo, porém esse período estipulado pode sofrer alterações devido a condições sistêmicas ou hábitos deletérios, como por exemplo o uso do tabaco (SCHNITMAN; SHULAMM, 1979).

O formato dos implantes e sua distribuição de forças influenciam diretamente na osseointegração, pois o implante cônico transmite forças paralelas ao longo do eixo, enquanto os cilíndricos transmitem forças no sentido perpendicular em direção ao longo eixo. Outro fator que influencia no processo, é o tratamento da

superfície do implante, pois os que possuem maior rugosidade conseqüentemente terão maior integração uma vez que haverá maior contato e deposição de osso na superfície do implante (VIDIGAL *et al.*, 2014)

### 2.2.2 Osteonecrose dos Maxilares (OMN) e BFs

A Osteonecrose dos Maxilares é definida pelo surgimento de tecido ósseo necrosado na cavidade oral em indivíduos que estão em tratamento com o uso de BFs. O processo de necrose pode aparecer de forma espontânea, após trauma ou após a realização de procedimento cirúrgicos, como exodontias e a reabilitação por meio de implantes. A OMN pode se apresentar assintomática ou sintomática, caracterizada por dor e ulcerações da mucosa com exposição de osso necrosado (figura 3) (FLORES *et al.*, 2016).

Figura 3 - Aspecto clínico da osteonecrose em maxila, evidenciando a perda de implantes



Fonte: Borges (2015)

Na odontologia a busca pelo conhecimento sobre bifosfonatos está diretamente ligada ao risco de desenvolvimento de OMN, que apesar de não ter sua etiopatogenia inteiramente esclarecida. Porém, sabe-se que à interação de alguns fatores podem estar associados a essa complicação, como infecção, trauma, hipovascularização, metabolismo ósseo e a terapia com BFs associada. Também há a influência de fatores sistêmicos, como a imunossupressão e a diabetes mellitus, por exemplo, e o uso concomitante de corticoides ou agentes quimioterápicos. Estudos apontam que pacientes sob tratamento com BFs administrados por via oral

(VO) tem menor susceptibilidade à osteonecrose quando comparados com os que fazem uso de BFs IV (FARSOUN, 2016).

A maxila e a mandíbula são ossos amplamente vascularizados, porém com a presença de bifosfonatos no organismo o suporte sanguíneo pode ser prejudicado, pois os BFs possuem propriedades antiangiogênicas, ou seja, provocam a diminuição do fator de crescimento dos tecidos vasculares e formação de capilares. Logo, haverá cada vez menos possibilidade de renovação óssea, o que proporciona maior fragilidade da matriz, permitindo o surgimento de microfraturas e dificultando o reparo tecidual das áreas afetadas. A OMN se desenvolve devido à junção de vários fatores como a interação entre trauma local e necessidade de reparação óssea, infecções e a hipovascularização (BISPO, 2013).

Os Bisfosfonatos nitrogenados, zoledronato e pamidronato, são descritos como principais causadores de osteonecrose da mandíbula (ONM), devido ao seu tempo de exposição no organismo, porém estudos apontam que o zoledronato expõe o paciente a um maior risco de necrose no tecido ósseo que o pamidronato (FARSOUN, 2016). Em 2004 os fabricantes desses dois medicamentos informaram os profissionais da área da saúde que a osteonecrose poderia surgir com o uso de todos os tipos de BFs, inclusive os de uso oral. Estudos comprovam que o risco de desenvolver uma condição necrótica está relacionado ao tipo de bifosfonato e ao seu tempo de uso (RUGGIERO *et al.*, 2014).

De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Maxilofaciais, os pacientes submetidos ao uso de bifosfonatos podem ser divididos em quatro grupos, com relação ao surgimento de osteonecrose. São eles, paciente em risco ou grau 0, que são os pacientes que iniciarão a terapia com BFs, tanto por via intravenosa como por via oral, e não requerem tratamento, porém devem ser informados dos sinais e sintomas de ONM, bem como do seu risco de desenvolvimento. O primeiro estágio ou baixo risco, apresenta osteonecrose com exposição óssea assintomática, não possuem sinais de infecção, podendo ser tratados com enxaguatórios antimicrobianos e tratamentos cirúrgicos são contraindicados. O segundo estágio ou médio risco, já é sintomática, com presença de infecção e edema da área necrótica, seu tratamento se dá com o uso de soluções antimicrobianas para bochechos e antibióticos de uso prolongado. O terceiro estágio ou alto risco, é caracterizado por osteonecrose, parestesia, fratura patológica, fístula extraoral ou sequestro ósseo; seu tratamento é realizado por via cirúrgica, onde é realizado um debridamento com

ressecação e pode ser combinado ao uso de antibióticos (quadro 2) (BORGES, 2015).

Quadro 2 - Estágios da osteonecrose

| <b>Estágio</b>   | <b>Descrição</b>  |
|------------------|---|
| <b>De Risco</b>  | Pacientes em tratamento com BFs, sem exposição óssea aparente, assintomáticos   |
| <b>Estágio 0</b> | Ausência de exposições ósseas de alterações clínicas mas com alterações radiográficas   |
| <b>Estágio 1</b> | Exposição óssea assintomática sem evidência de inflamação ou infecção   |
| <b>Estágio 2</b> | Exposição de tecido necrótico associado a dor, eritema, inflamação e infecção com ou sem drenagem de secreção purulenta   |
| <b>Estágio 3</b> | Exposição de osso necrótico em pacientes com dor, inflamação, infecção e com um mais sintomas: exposição óssea além do processo alveolar com fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oral ou buconasal, osteólise entendendo para base da mandíbula ou assoalho seio maxilar |

Fonte: Mattis, Gomes e Mayer (2014)

### 3 DISCUSSÃO

O sucesso na osseointegração de implantes abrange 3 fases: a primeira resulta na migração e recrutamento de células osteogênicas na superfície do implante. A segunda fase é caracterizada pela formação de novas partículas ósseas, que se ligam ao osso já formado e ao implante. A terceira fase é caracterizada pela remodelação óssea que envolve o turnover propriamente dito. Quando há a presença de bifosfonatos agindo na região, pode ocorrer problemas na primeira fase, com a ligação entre partículas ósseas e o implante ou pode haver alterações na terceira fase, provocadas por um turnover acentuado, gerando a possibilidade de falha na osseointegração (BISPO, 2013).

Já Dolacio e Antes (2016), afirmam que em toda a literatura pesquisada há a concordância de que o uso local de bifosfonatos pode ajudar na osseointegração de implantes de titânio, uma vez que os autores da pesquisa relatam maior estabilidade, menor perda óssea ao redor do implante e conseqüentemente maior taxa de sobrevivência.

Holzinger *et al.* (2014) realizaram estudos sobre a associação de bifosfonatos e osteonecrose em pacientes reabilitados com implantes. Logo perceberam que o processo de necrose teve maior incidência na terapia com bifosfonatos zolendronato IV – 4 mg; ibandronato IV – 3mg; alendronato VO – 70 mg e pamindronato VO – 90 mg.

Fernández *et al.* (2015) perceberam a presença de osteonecrose da maxila associada a periodontite em uma paciente que realizou tratamento há 15 anos com risendronato (35 mg). Devido ao quadro necrótico foi necessária a remoção de implantes instalados.

López-Cedrún *et al.* (2013) observaram as características clínicas da osteonecrose relacionada à instalação de implantes em pacientes usuários de alendronato. A maior incidência de necrose foi nas áreas próximas aos implantes instalados na mandíbula, principalmente na região de pré-molares e molares. Logo, percebeu-se que o desenvolvimento da OMN também está relacionado ao uso de antirreabsortivos administrados por via oral.

Há uma concordância entre os autores sobre a necessidade de revisão odontológica para casos de pacientes que iniciarão tratamento com BFs por tempo prolongado. Em pacientes que já fazem uso desses fármacos, deve-se evitar ao

máximo cirurgias, e quando forem necessárias, deve ser seguido o protocolo de terapia com antibiótico, bochechos com clorexidina e acompanhamento pós-operatório minucioso e periódico (FLORES *et al.*, 2016).

Tam *et al.* (2013), relataram casos de osteonecrose após instalação de implantes. Todos os casos ocorreram em mulheres, acima de 64 anos, onde 04 (quatro) estavam em tratamento para osteoporose, 01(uma) estava em tratamento para Mieloma Múltiplo e 01 (uma) para câncer de mama. Três pacientes eram usuárias de alendronato VO, duas faziam uso de zolendronato IV e uma paciente fazia uso ambos, zolendronato e alendronato. Quatro caso estavam localizados na mandíbula e dois na maxila. O tempo entre a cirurgia de implante e o surgimento de sinais clínicos de osteonecrose foi de 4 a 17 meses, sendo que 05 (cinco) desses casos surgiram se 1 a 4 meses após a instalação dos implantes.

Lee *et al.* (2013), realizaram um relato de caso de duas mulheres que estavam em tratamento para osteopenia/ osteoporose e após 2 meses do uso de ácido zolendrônico apresentaram ONM. Logo, os autores advertem sobre os riscos de complicação, uma vez que se trata de casos graves e que não devem ser ignorados. Para diminuição de riscos, deve-se remover focos infecciosos e evitar procedimentos cirúrgicos e invasivos por 03 (três) meses após a administração da droga.

Pacientes que apresentam exposições ósseas assintomáticas podem ser tratados com soluções irrigantes antimicrobianas, acompanhamento clínico e radiográfico. Em alguns casos tem sido realizada a antibióticoterapia sistêmica, para evitar infecções secundárias. Nos casos sintomáticos, preconiza-se a remoção do osso necrótico, com a menor agressão tecidual possível, pois a remoção cirúrgica mais invasiva é na maioria dos casos ineficiente e frequentemente aumenta os quadros de exposição óssea (BORGES, 2015).

O uso de antibióticos como forma de prevenção da osteonecrose, não está completamente estabelecido pela literatura, devido à dificuldade de estabelecer uma relação entre bactérias e a ONM. Alguns autores preconizam o uso de antisséptico bucal, antibiótico sistêmico, cuidados com a ferida pós-cirúrgica, com fechamento da ferida por primeira intenção, que visa diminuir a exposição do osso alveolar ao meio bucal, ou injeção de plasma rico e fatores de crescimento dentro do alvéolo (NUNES, 2013). Os autores que defendem o uso de antibióticos o fazem devido ao risco de infecção secundária, por bactérias de alto potencial patogênico,

como o *ACTINOMYCES*, sendo as penicilinas o grupo de antibióticos mais citado (BORGES, 2015).

Não é comprovado que a interrupção do tratamento com BFs por alguns meses possa ter algum efeito sobre a cicatrização dos tecidos necróticos. A meia-vida dos bifosfonatos é longa, logo uma interrupção por pouco tempo não faria diferença no composto, uma vez que o mesmo está incorporado no tecido ósseo (FLORES *et al.*, 2016).

Kalra e Jain (2013), afirmam que nem sempre a reabilitação por implantes em pacientes usuários de BFs resulta em onsteonecrose, porém deve-se estar atento para a duração da terapia. Os autores estão em concordância com a Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial, que não contra-indica a cirurgia para instalação de implantes que fazem uso dessas drogas por menos de 03 (três) anos antes do procedimento cirúrgico, caso não haja presença de fatores de risco como uso de esteroides ou idade avançada. Porém, preconiza-se que em caso de pacientes que fazem uso há mais de 03 (três anos) o medicamento deve ser suspenso por pelo menos 03 (três) meses antes de qualquer procedimento cirúrgico e a rotina de uso da droga só poderá ser restabelecida após a total cicatrização da região.

Miniello *et al.* (2015), descreveram um caso relacionado ao uso de zolendronado (5 mg), para tratamento de osteoporose. A paciente passou por cirurgia de instalação de implantes, porém não houve osseointegração e a paciente passou a apresentar características clínicas que levaram ao diagnóstico de osteonecrose.

Kim, Baik e Jeon (2016), apresentaram o caso de uma paciente tratada por meio de alendronato por via oral (70 mg), para tratamento de osteoporose durante 4 anos. Foram instalados 03 (três) implantes, que desencadeou o aparecimento de edema na gengiva, vermelhidão no local dos implantes e exposição de osso necrótico. Logo, optaram pela remoção dos implantes e do tecido ósseo necrosado. Após 18 (dezoito) meses de suspensão do fármaco, foi feita a instalação de novos implantes, ocorrendo desta forma, completa cicatrização.

Segundo esses estudos, sugere-se que o desenvolvimento da OMN está diretamente relacionado ao uso ao longo prazo de bisfosfonato, bem como suas vias de administração (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

## 4 CONCLUSÃO

Ainda há controvérsias em relação à segurança do tratamento por meio de implantes em pacientes usuários de bifosfonatos. Por esse motivo, é importante avaliar as vias de administração e a duração da terapia. A literatura consultada apresentou maior incidência de casos de osteonecrose na região mandibular, em pacientes submetidos ao tratamento com BFs por via endovenosa, onde os fármacos eram administrados por um período de tempo significativo. Em grande parte dos casos, a instalação dos implantes não obteve sucesso, apresentando exposição dos mesmos e conseqüentemente culminando em sua remoção.

Apesar de haver divergência de opiniões quanto ao mecanismo de ação dos bifosfonatos e suas implicações para o surgimento de osteonecrose, os autores presentes nesses estudos se mostram convergentes em relação ao método de prevenção. O bifosfonato é essencial para tratamento de patologias ósseas severas e por isso esta droga está cada vez mais presente na rotina odontológica. Logo, é dever do cirurgião dentista adquirir cada vez mais conhecimento sobre o assunto, afim de alertar o paciente do risco de algumas intervenções odontológicas, bem como dos cuidados necessários e traçar um plano de tratamento adequado as necessidades do paciente.

## REFERÊNCIAS

- BISPO, L. B. Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 196-201, jul./dez. 2013.
- BORGES, O. M. **Instalação de implantes em pacientes que fazem uso de bifosfonatos**: uma revisão de literatura. 2015. 52 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Cirurgião Dentista) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
- BRANEMARK, P.-I.; ZARB, G. A.; ALBREKTSSON, T. **Tissue-integrated prostheses**: osseointegration in clinical dentistry. Chicago: Quintessence Publishing, 1985.
- CHAVES, R. A. C. *et al.* Bifosfonatos e Desonubases: Mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, Araraquara, v. 21, n. 2, p. 70-71, 2018.
- DOLACIO, M. B.; ANTES, T. H. **A entrega local de bisfosfonatos influencia a osseointegração de implantes de titânio?** Uma revisão sistemática. 2016. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Cirurgião-Dentista) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.
- FARSOUN, J. F. **Bifosfonatos e sua influência na prática da odontologia**. 2016. 47 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2016.
- FERNÁNDEZ, A. A. *et al.* Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. **Journal of CClinical Periodontology**, Malden, v. 42, n. 2, p. 190-195, 2015.
- FERREIRA, A. M. **Avaliação do conhecimento dos bisfosfonatos dos alunos da graduação em odontologia da Unigranrio**. 2017. 63 f. Dissertação (Mestrado e Odontologia) - Universidade do Grande Rio, Duque de Caxias, 2017.
- FLORES, J. A. *et al.* Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos: um novo desafio para a odontologia. **Revista Conhecimento e Sociedade**, Campo Mourão, v. 1, n. 1, p. 1-14, jan./jul. 2016.
- GOMES, F. V. *et al.* Osteonecrose perimplantar relacionada ao uso de bisfosfonatos: revisão de Literatura. **Revista da AcBO**, Porto Alegre, v. 26, n. 1, p. 31-37, 2017.
- HOLZINGER, D. *et al.* Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 72, n. 10, p. 1937e1 -8, 2014.

KALRA, S.; JAIN, V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: a review article. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, Lunknow, v. 3, n. 1, p. 25-30, 2013.

KIM, J-W.; BAIK, J.; JEON, J. H. Dental implant treatment after healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in the same region: a case report. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, Seoul, v. 42, n. 3, p. 157-161, 2016.

LEE, J. J. *et al.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of yearly zoledronic acid: report of 2 cases. **Head & Neck**, New York, v. 35, n. 1, p. 6-10, 2013.

LINDHE, J.; LANG, N. P.; KARRING, T. **Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LÓPEZ-CEDRÚN, J. L. *et al.* Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, Edinburgh, v. 51, n. 8, p. 874-879, 2013.

MATTIS, F.; GOMES, F. V.; MAYER, L. Perda tardia de implante dentário devido a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso clínico. **Revista da ACBO**, Porto Alegre, v. 5, n. 1, p. 1-17, 2016.

MINIELLO, Thais Gimenez *et al.* Osteonecrosis related to once-yearly zoledronic acid treatment in an osteoporotic patient after dental implant. **Brazilian Dental Journal**, Ribeirão Preto, v. 26, n. 1, p. 86-88, 2015.

MORAES, S. L. C. *et al.* Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 114-9, 2013.

MORATO, L. C. **Medicamentos que influenciam na osseointegração: uma revisão a respeito de anti-inflamatórios, bisfosfonatos e estatinas**. 2015. 86 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

NUNES, L. F. **Cirurgias dento-alveolares em pacientes em uso de bisfosfonatos: revisão sistemática de literatura**. 2013. 57 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

OLIVEIRA, G. M. B. *et al.* O impacto dos bisfosfonatos e seus efeitos negativos no osso alveolar de pacientes reabilitados pela implantodontia: revisão de literatura. **Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica**, Quixadá, v. 3, n. 1, p. 1-5, 2018.

- OLIVEIRA, S. J. S.; IZOLANI NETO, O. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Maringá, v. 14, n. 1, p. 31-34, 2016.
- PREARO, C. T. **A influência do uso dos bifosfonatos na odontologia**: revisão de literatura. 2014. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2014.
- RUGGIERO, S. L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw— 2014 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.
- SCHNITMAN, P. A.; SHULAMM, L. B. Recommendations of the consensus development conference on dental implants. **Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 98, n. 3, p. 373-377, Mar. 1979.
- SOUZA, H. M. P. S. **Osteonecrose em cirurgia de implantes dentários associada ao uso de bifosfonatos**: revisão de literatura. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 2017.
- TAM, Y. *et al.* Osteonecrosis of the jaw after implant surgery in patients treated with bisphosphonates: a presentation of six consecutive cases. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**, Baltimore, v. 62, n. 4, p. 527-534, 2013.
- VERZOLA, M. H. A. **Efeito da administração de alendronato a longo prazo, sobre as propriedades mecânicas do tecido ósseo, sua reparação e mineralização ao redor de implantes osseointegráveis**: estudo em ratas. 2014. 130 f. Tese (Doutorado em Odontologia) - Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014.
- VIDIGAL JÚNIOR, G. M. *et al.* Aspectos Biomecânicos associados à perda de implantes osseointegrados. **Revista Gaúcha de Odontologia: Implantodontia**, Porto Alegre, v. 52, n. 2, p.107-110, jun. 2014.