

FACSETE – FACULDADE DE SETE LAGOAS
Especialização em Implantodontia

RHAYSA ELLCAHIRA SILVA SOUSA

**O USO DE BIFOSFONATO POR PACIENTES SUBMETIDOS A
CIRURGIA DE IMPLANTES**

Sete Lagoas - MG
2018

RHAYSA ELLCAHIRA SILVA SOUSA

**O USO DE BIFOSFONATO POR PACIENTES SUBMETIDOS A
CIRURGIA DE IMPLANTES**

Monografia apresentada a Faculdade de Sete Lagoas
como requisito parcial para obtenção do título de
Especialista em Implantodontia.

Professor Orientador: Felipe Andres Ortiz Poblete

Sete Lagoas - MG

2018

FACSETE – FACULDADE DE SETE LAGOAS
Especialização em Implantodontia

Monografia intitulada “O USO DE BIFOSFONATO POR PACIENTES
SUBMETIDOS A CIRURGIA DE IMPLANTES” de autoria da aluna
RHAYSA ELLCAHIRA SILVA SOUSA, aprovada pela banca
examinadora constituída pelos seguintes professores

Prof. Dr. Felipe Andres Ortiz Poblete – Orientador

Prof. Dr. Pedro Carvalho Feitosa –
Coordenador

*“Tudo posso Naquele que me fortalece”
Citação bíblica*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por permitir que tudo isso fosse possível

Aos meus familiares pelo apoio e força

Aos meus amigos pelo incentivo

E a todos os professores, durante o curso, em especial ao meu orientador.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi descrever sobre o bifosfonato por pacientes que são submetidos a cirurgia de implantes. A metodologia utilizada foi a revisão da literatura. A revisão da literatura procura apresentar citações e ideias de outros autores sobre o referido tema, podendo assim, apresentar a visão de diversas obras sobre o assunto, incluindo livros, artigos científicos e estudos. A reabilitação da função mastigatória utilizando implantes dentários é clinicamente efetiva e altamente previsível. A quantidade e a qualidade do osso no local do implante afetam o sucesso do procedimento. Os estudos demonstram que a utilização de bifosfonato interfere na qualidade e a quantidade do osso cortical na mandíbula posterior, e que deve ser considerada antes do tratamento com implantes dentários em pacientes que tomam bifosfonato. Vários fatores locais podem afetar, entre aqueles, idade, local de extração e o período de administração da droga podem ser considerados fatores importantes. Portanto, entre os pacientes que utilizam bifosfonatos orais para o tratamento da osteoporose, é necessário ter maior cuidado para aqueles com idade superior a 65 anos e para aqueles com um período de administração superior a 3 anos. Além disso, é necessário um acompanhamento próximo no caso da incidência osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos, de modo que o tratamento adequado possa ser oferecido na fase inicial da condição. Considerando as limitações deste estudo, é aconselhável ser cauteloso no planejamento da cirurgia de implante dentário em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos. O risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos, bem como a ocorrência de falha ou perda de implante existe e é maior em pacientes com terapia de bifosfonatos por via intravenosa. Deve ser analisada uma história clínica completa do paciente e, no caso de a terapia com bifosfonato ser confirmada, a duração do tratamento, bem como a via de administração devem ser levados em consideração.

Palavras Chave: Bifosfonato. Implantes; Cirurgia

ABSTRACT

The objective of the present study was to describe about bisphosphonate by patients who undergo implant surgery. The methodology used was the literature review. The literature review seeks to present quotations and ideas from other authors about the subject, and can present the vision of several works on the subject, including books, scientific articles and studies. Rehabilitation of masticatory function using dental implants is clinically effective and highly predictable. The quantity and quality of the bone at the implant site affect the success of the procedure. Studies have shown that the use of bisphosphonate interferes with the quality and quantity of cortical bone in the posterior mandible and should be considered prior to treatment with dental implants in patients taking bisphosphonate. Several local factors may affect, among those, age, site of withdrawal and the period of administration of the drug may be considered important factors. Therefore, among patients using oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis, greater care is required for those over 65 years of age and for those with an administration period of more than 3 years. In addition, close monitoring is required in the case of the incidence Osteonecrosis of the jaws related to the use of bisphosphonates, so that appropriate treatment can be offered in the initial phase of the condition. Considering the limitations of this study, it is advisable to be cautious in the planning of dental implant surgery in patients undergoing bisphosphonate therapy. The risk of developing osteonecrosis of the jaws related to the use of bisphosphonates as well as the occurrence of implant failure or loss exists and is greater in patients with intravenous bisphosphonate therapy. A complete clinical history of the patient should be reviewed and, if confirmed with bisphosphonate therapy, the duration of treatment as well as the route of administration should be taken into account.

Keywords: Bisphosphonate. Implants; Surgery

LISTA DE ABREVIACOES

AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
PPI	Pirofosfato Inorgânico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CTX	C-terminal telopeptide
BPs	Bifosfonatos
BVS	Biblioteca Virtual Em Saúde
BRONJ	Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos (<i>Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws</i>)
ng	Nanograma
mL	Mililitro
Nmol	Nanomol
L	Litros
Mg	Miligramas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 PROPOSIÇÃO	10
3 REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 Bifosfonatos	11
3.1.1 Estrutura e Atividade	11
3.1.2 Características Clínicas Adicionais.....	12
3.1.3 Papel na Clínica	13
3.1.4 Preocupações Clínicas Associada ao Bifosfonato	14
4 MATERIAIS E METODOS	22
5 DISCUSSÕES.....	23
6 CONCLUSÃO	26
REFERENCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

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 aumentadas 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).

A osteonecrose induzida por bifosfonatos é caracterizada por ossos ou ossos expostos que podem ser sondados por uma fístula intra ou extra-oral na região maxilofacial que persistiu por mais de oito semanas em pacientes que receberam

tratamento atual ou prévio com agentes antirreabsorventes ou antiangiogênicos e sem história de radioterapia nos maxilares ou doença metastática na mandíbula. Mandíbula e maxila são ossos expostos ao ambiente externo, através dos dentes. Primeiros casos de osteonecrose foram provavelmente associados a cirurgias de remoção de dentes ou outras condições que aumentam a demanda por renovação óssea (GEGLER, et al. 2006).

É por isso que há controvérsia sobre se é seguro colocar implantes em pacientes tomando bifosfonatos para doenças ósseas (BROZOSQUI, et al. 2012).

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 PROPOSIÇÃO

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

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Bifosfonatos

3.1.1 Estrutura e Atividade

Estruturalmente, 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).



Figura 1. Estrutura geral dos bifosfonatos: ácido alendronico e alendronato monossódico

Fonte: (CLEMENTINO, 2017).

À semelhança do seu PPI análogo natural, os bifosfonatos têm uma afinidade muito alta para o mineral ósseo porque se ligam aos cristais de hidroxiapatita. Conseqüentemente, a retenção esquelética de bifosfonato depende da disponibilidade de locais de ligação de hidroxiapatita. Os bifosfonatos são preferencialmente incorporados em locais de remodelação óssea ativa, como geralmente ocorre em condições caracterizadas por rotação esquelética acelerada. O bifosfonato não retido no esqueleto é rapidamente eliminado da circulação por excreção renal. Além da sua capacidade de inibir a calcificação, os bifosfonatos inibem a degradação da hidroxiapatita, efetivamente suprimindo a reabsorção óssea; esta propriedade fundamental, levou à sua utilidade como agentes clínicos. Mais recentemente, sugeriu-se que os bifosfonatos também funcionam para limitar a apoptose de osteoblasto e osteócitos. A importância relativa desta função para a sua atividade é atualmente pouco clara (BARBOSA et al., 2016).

Uma característica farmacológica crítica de todos os bifosfonatos é a sua afinidade extremamente alta, e conseqüente 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. Conseqüentemente, 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).

3.1.2 Características Clínicas Adicionais

Embora a indução mediada por bifosfonatos da apoptose dos osteoclastos não possa ser medida diretamente dentro do cenário clínico, é considerada uma redução temporal nos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea (nomeadamente produtos de degradação de amino e carboxilo do colágeno tipo 1 no soro e na urina) após a iniciação do bifosfonato. A supressão máxima da reabsorção óssea ocorre dentro de aproximadamente 3 meses após o início da terapia oral com bifosfonato administrada diariamente, semanalmente ou mensalmente e permanece

aproximadamente constante com a continuação do tratamento. A reabsorção é suprimida mais rapidamente após a administração de bifosfonato por via intravenosa (IV) do que após a terapia oral com bifosfonatos (ARAUJO, 2017)

O ácido zoledrônico, na dose de 4 mg ou 5 mg (a dose aprovada pela *Food and Drug Administration* [FDA] para osteoporose), efetivamente suprime marcadores bioquímicos de reabsorção óssea por até 1 ano em mulheres com osteoporose pós-menopausa. Embora as meias-vidas biológicas precisas dos bifosfonatos contendo nitrogênio atualmente utilizados continuem sendo objeto de debate em grande parte devido aos desafios técnicos necessários para determinar os níveis de bifosfonato na urina e no soro, as estimativas para o potente alendronato, sugerem uma semi-vida biológica de mais de 10 anos após administração intravenosa de dose única (MOUTTE, 2017).

3.1.3 Papel na Clínica

Os bifosfonatos promovem a apoptose dos osteoclastos envolvidos ativamente na degradação do mineral na superfície óssea. Conseqüentemente, os bifosfonatos tornaram-se a terapêutica primária para o tratamento de condições esqueléticas caracterizadas pelo aumento da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Essa reabsorção excessiva está subjacente a várias condições patológicas para as quais os bifosfonatos são agora comumente usados, incluindo múltiplas formas de osteoporose (juvenil, pós-menopausa ou involucional [senil], induzidas por glucocorticóides, induzidas por transplante, induzidas pela imobilidade e relacionadas à privação de andrógenos) Doença de Paget do osso, osteogênese imperfeita, hipercalcemia e malignidade metastática ao osso (CLEMENTINO, 2017).

Embora cada um dos bifosfonatos que contenham nitrogênio seja mais potente do que aqueles que não contem nitrogênio, sua capacidade de suprimir a atividade dos osteoclastos (medida por marcadores bioquímicos de rotação óssea) varia. No entanto, se a supressão superior da rotação óssea é relevante para a prevenção da fratura continua a ser determinada. Na verdade, os dados sugerem que a adesão à terapia com bifosfonato a longo prazo, em vez do bifosfonato específico

utilizado, é o fator mais importante na determinação da eficácia do tratamento para limitar o risco de fratura. Por conseguinte, estudos que examinam a aderência à terapia com bifosfonatos, sugerem que, ao abordar as preocupações dos pacientes com a segurança e o tempo de medicação, os clínicos podem melhorar significativamente essa aderência. Se a dose semanal ou mensal de bifosfonato oral leva a taxas mais altas de adesão à terapia, atualmente desconhecida (SANTOS,2017).

A tabela 1 apresenta a relação dos medicamentos bifosfonatos e suas vias de administração.

Droga	Categoria	Administração	Nome comercial	Laboratório
Pamidronato	Nitrogenado	Via Endovenosa	Aredia®	Novartis
Zoledronato	Nitrogenado	Via Endovenosa	Zometa®	Novartis
Alendronato	Nitrogenado	Via Oral	Fosamax®	Merck
Residronato	Nitrogenado	Via Oral	Actonel®	Procter&Gamble/Aventis
Etidronato	Não Nitrogenado	Via Oral	Didronel®	Procter&Gamble
Clodronato Dissódico	Não Nitrogenado	Via Oral	Bonefos®	Anthra
Tiludronato	Não Nitrogenado	Via Oral	Skelid®	Sanofi Aventis

Tabela 1. relação dos medicamentos bifosfonatos e suas vias de administração.

Fonte: (SANTOS, 2017).

3.1.4 Preocupações Clínicas Associada ao Bifosfonato

3.1.4.1 Osteonecrose da mandíbula

Entre os eventos clínicos adversos potenciais associados com o uso de bifosfonatos, nenhum recebeu maior atenção do que a osteonecrose da

mandíbula. Quase todos os casos de osteonecrose da mandíbula (94%) têm sido descritos em pacientes que recebem doses elevadas de bifosfonatos intravenosos (principalmente ácido zoledrónico e pamidronato) para condições oncológicas (SANTOS,2017).

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).

3.1.4.2 Fibrilação atrial

Em adição à preocupação para osteonecrose da mandíbula, outra preocupação com a terapia de bifosfonato, que tem vindo recentemente a luz, é a fibrilação atrial. A etiologia dessa anormalidade eletrofisiológica é desconhecida. Análise de dados a partir dos ensaios e de um estudo de controle de casos, sugerem uma correlação entre a administração de alendronato e um ligeiro aumento da incidência de fibrilação atrial. Claramente, mais estudos que examinam a relação potencial entre o uso de bifosfonatos e fibrilação atrial são necessários (BARBOSA et al., 2016).

3.1.4.3 A supressão de renovação óssea

Uma vez que os bifosfonatos inibem a atividade dos osteoclastos, tem havido alguma preocupação de que o tratamento com bifosfonato prolongado conduz a alterações ósseas caracterizado por um excesso de supressão de remodelação do osso, uma capacidade diminuída para reparar microfraturas esqueléticos, e aumento da fragilidade do esqueleto (MOUTTE, 2017).

3.1.4.4 Hipocalcemia

Hipocalcemia após a administração de bifosfonato pode ocorrer em doentes com elevadas taxas de reabsorção óssea mediada por osteoclastos (tais como em pacientes com doença de Paget ou uma carga tumoral esquelética substancial), hipoparatiroidismo anteriormente não reconhecida, função renal prejudicada, ou hipovitaminose D antes do tratamento. O tratamento é, em grande parte de suporte, com suplementos de cálcio e vitamina D, conforme apropriado (SANTOS,2017)

3.1.4.5 Resposta inflamatória aguda

Aproximadamente 10% a 30% dos pacientes que receberam a primeira infusão de bifosfonato irá sofrer uma reação de fase aguda, geralmente caracterizada por pirexia transiente com mialgias associado, artralgias, dor de cabeça e sintomas semelhantes aos da gripe. Um efeito adverso relativamente raro de terapia com bifosfonatos de que os médicos devem estar ciente é inflamação ocular (conjuntivite, uveíte, episclerite, esclerite. (BARBOSA et al., 2016).

3.1.4.6 Outras complicações potenciais da terapia com bifosfonatos

Outras complicações associadas com o uso de terapias orais de bifosfonato e intravenosa são bem reconhecidas. Irritação esofágica e erosão pode 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 são ambos susceptíveis de limitar o risco de adversos efeitos. Para pacientes incapazes de tolerar bifosfonatos orais, preparações intravenosa (como descrito anteriormente) são agora aprovado pela FDA e não associadas com irritação gastroesofágico (BARBOSA et al., 2016).

Doses de bifosfonato devem ser ajustadas para pacientes com insuficiência renal moderada a grave.. Particularmente em pacientes que recebem preparações

intravenosa, podem levar a uma deterioração rápida da função renal , provavelmente por causa de sua acumulação local no rim (SANTOS,2016).

3.1.4.7 Papel do cálcio e da vitamina D

Apesar das boas intenções de muitos praticantes para limitar fraturas em seus pacientes ao instituir tratamento com bifosfonatos, a importância de assegurar a ingestão adequada de vitamina D e cálcio tanto antes como depois de iniciar a terapia bifosfonato é frequentemente ignorado. A hipovitaminose D é comum entre muitas populações de doentes que também são prescritos terapia com bifosfonatos e é particularmente comum em pacientes idosos que frequentemente têm a exposição ao sol, um menor consumo alimentar, ou alguma insuficiência renal limitados. Esta insuficiência de vitamina D ou deficiência limita a absorção dietética de cálcio, levando a hiperparatireoidismo secundário e perda de cálcio do esqueleto para manter normocalcemia . Embora atualmente dados disponíveis não oferecem nenhum consenso sobre os níveis séricos recomendado, um nível de 30 ng / mL (75 nmol / L) ou mais é geralmente considerada como sendo adequada; intoxicação por vitamina D ocorre apenas quando os níveis são superiores a 150 ng / mL (374 nmol / L) (ARAUJO,2017).

Desde a sua introdução na prática clínica, os bifosfonatos têm transformado o cuidado clínico de uma variedade de distúrbios esqueléticos caracterizadas por reabsorção óssea excessiva mediada por osteoclastos. Assim, o uso informado e criterioso de bifosfonatos confere um benefício clínico claro para pacientes cuidadosamente selecionados que supera os riscos associados ao seu uso. A manutenção de ingestão de cálcio e vitamina D adequado é crucial para todos os pacientes que recebem terapia com bifosfonatos (MOUTTE, 2017).

3.2 Uso dos bifosfonatos e a osseointegração

Dado o uso difundido de bifosfonatos para várias condições e o grande uso de implantes dentários para tratamento de edentulismo parcial ou completo, bem como o aumento de casos de osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos, é importante avaliar a relação entre estes tópicos para descobrir os riscos para o processo de osseointegração (FERNANDES, et al. 2005).

O desenvolvimento de osteonecrose em conjunto com implantes dentários pode ser um efeito colateral do tratamento com bifosfonatos orais ou intravenosos. Os BPs poderiam ter um efeito potenciador na peri-implantite e na perda de implantes (GEGLER, et al. 2006).

Estudos mostraram que a incidência de falha do implante foi mínima em pacientes usando bifosfonatos orais e intravenosos e concluíram que os implantes dentários em pacientes submetidos à terapia de BP podem se osseointegrar e permanecer funcionalmente estáveis. Por outro lado, estudos sugeriram evitar procedimentos de implantes dentários em pacientes que receberam BPs intravenosos. Isso está de acordo com os resultados da presente revisão, onde cem por cento dos estudos que relacionaram o uso combinado oral e endovenosa, mostraram casos de osteonecrose. No caso de administração por via oral, é necessária precaução, evitando estes procedimentos, ou indicando-os apenas quando absolutamente necessário (VASCONCELOS, et al.2004)

Um estudo apresentou uma taxa de sucesso de 95% em 100 implantes dentários instalados em 42 pacientes em uso de bifosfonatos orais e não apresentaram sinais de osteonecrose dos maxilares. Portanto, eles concluíram que não há relação entre medicamentos orais contendo BPs e falha do implante. Outros autores sugeriram que a utilização dos bifosfonatos e a colocação do implante não afetam o sucesso do implante e não resultam em osteonecrose. No entanto a duração de seu acompanhamento foi curto. (VASCONCELOS, et al.2004)

Um estudo mostrou que as mulheres com falha de implante tinham chances aumentadas de relatar uma história de uso de bifosfonatos orais em comparação com aquelas sem falha de implante. Esses achados sugerem que os dentistas devem estar cientes do aumento do risco de falha do implante associado ao uso de bifosfonatos orais em certas populações de pacientes. Sua conclusão está de acordo com a recomendação para a descontinuação da terapia em usuários de

bifosfonatos orais a longo prazo por 4-6 meses antes da inserção do implante, e vários meses depois, para permitir a recuperação da remodelação óssea (SANTOS, et al. 2008).

Um outro estudo, os autores acompanharam 27 pacientes que desenvolveram osteonecrose na mandíbula, relacionada à medicação, associada a implantes dentários e concluíram que essa condição é um efeito colateral do tratamento com bifosfonato, apresentado como uma complicação tardia. Eles sugeriram que pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos que recebem implantes dentários devem ser acompanhados por longos períodos, e aqueles que desenvolveram osteonecrose relacionada à medicação, associados a implantes dentários devem ser submetidos a tratamento prolongado com doxiciclina 100 a 200 mg / dia, e seus implantes dentários devem ser removidos somente se a antibioticoterapia falhar em aliviar os sinais e sintomas da osteonecrose relacionada à terapia. A duração do tratamento com bifosfonatos nos estudos com casos de osteonecrose na mandíbula relacionada à medicação variou de 3 meses a 120 meses (atingindo mais de quatro anos no máximo), portanto, todos eles mostraram longa duração do tratamento. Essa informação pode estar relacionada ao fato de que, em outro estudo demonstraram que a osteonecrose é uma complicação tardia, portanto, o período de acompanhamento deve ser prolongado para encontrar sinais e sintomas tardios (CONSOLARO, et al. 2008).

A literatura revisada diz que os pacientes que tomam bifosfonatos orais podem ser submetidos à cirurgia de implante dentário, sob a condição de que os riscos sejam cuidadosamente avaliados. A avaliação dos riscos associados aos pacientes compreende: dose e duração do tratamento com BP (determinante); sexo feminino, idade acima de 65 anos, comorbidades como diabetes ou obesidade, abuso de tabaco, tratamento concomitante como corticoterapia, quimioterapia, terapia imunossupressora, localização mandibular, área posterior, doenças ósseas como exostose ou torus, portando uma prótese mal ajustada (potencialmente agravante), doença periodontal, má higiene bucal e dental (agravante) (BROZOSQUI, et al. 2012).

Diabetes, quimioterapia, uso de esteróides, hipertensão e tabagismo foram os fatores de risco mais comuns encontrados entre os pacientes incluídos nos estudos. Próteses suportadas por implantes são grandes recursos para reabilitação

de áreas desdentadas em comparação com os aparelhos protéticos tradicionais, porém a condição óssea (quantidade e qualidade) e sua capacidade de cicatrização são fatores que não podem ser deixados sem a devida atenção, pois podem influenciar na taxa de sucesso os procedimentos de implantes dentários (ARAÚJO, 2017).

A maioria dos estudos com pacientes de osteonecrose incluíram pacientes, com doenças malignas, osteoartrite e polimialgia reumática como indicação, enquanto a maioria dos estudos sem casos de osteonecrose, apresentou apenas osteoporose como indicação para terapia com bifosfonatos. Essas informações sugerem que o estado geral de saúde do paciente também pode ter contribuído com o desenvolvimento da osteonecrose relacionada à medicação (PASSERI, et al. 2011)

Alguns autores sugerem o uso do Teste CTX do terminal C do Telo-peptídeo como um método para definir o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos a terapia com bifosfonato. No entanto, é importante notar que diretrizes recentes não consideram esse método validado nem recomendado e não tem sido aconselhável seu uso (PASSERI, et al. 2011).

Marcadores bioquímicos como o exame CTX podem avaliar o processo de reabsorção óssea e servirem de método auxiliar para a tomada de decisão cirúrgico-implantar em pacientes usuários de bifosfonatos (SILVA et al., 2016)

Durante o metabolismo ósseo normal, a parcela madura do colágeno tipo 1 se degrada e, com isso, pequenos fragmentos passam para a corrente sanguínea e são excretados pelos rins. Em situações fisiológicas ou patológicas de reabsorção óssea aumentada – por exemplo, com o avanço da idade ou em decorrência da osteoporose –, o colágeno tipo 1 é degradado em proporções crescentes, aumentando o nível de fragmentos circulantes. O CTx demonstra especificamente a degradação do colágeno tipo 1 dominante no osso. Dessa forma, concentrações elevadas desse peptídeo são observadas em pessoas com reabsorção óssea aumentada. Os níveis séricos tendem a cair durante a terapia com agentes antirreabsortivos ósseos. Assim, recomenda-se a medida do CTx sérico para o monitoramento da eficácia da terapia antirreabsortiva óssea em casos de osteoporose ou de outras doenças osteometabólicas. Alterações decorrentes do tratamento podem

ser verificadas em poucas semanas – idealmente, depois de 45 a 60 dias (SILVA, et al., 2016 p.206)

Indivíduos que tomaram BP por via oral por menos de quatro anos e não têm fatores de risco, não precisam de nenhuma alteração na cirurgia planejada. Se uma cirurgia de implante dentário for proposta, deve ser fornecido consentimento informado relatando possível falha de implante a longo prazo e o baixo risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Tais pacientes devem ser avaliados em um acompanhamento odontológico regular (CONSOLARO, et al. 2008).

Para aqueles pacientes que tomaram a BP oral por menos de quatro anos e também tomaram corticosteróides ou medicamentos antiangiogênicos concomitantemente, ou para pacientes que tomaram a BP oral por mais de quatro anos com ou sem terapia médica concomitante, a descontinuação desta droga (feriado de drogas) deve ser considerado por pelo menos dois meses antes da cirurgia, se as condições sistêmicas permitirem e o bifosfonato não deve ser reiniciado até que ocorra cicatrização óssea. A cirurgia dentoalveolar é considerada um grande fator de risco para a osteonecrose relacionada à medicação da mandíbula (MRONJ). É relatado que entre os pacientes com osteonecrose na mandíbula, relacionada à medicação, 52 a 61% dos pacientes relatam a extração dentária como o evento precipitante. Acima de tudo, é importante ter consciência do grande potencial destrutivo da osteonecrose mandibular. Essas lesões podem causar grande deformidade na face dos pacientes (PASSERI, et al. 2011)

A osteonecrose mandibular relacionada à medicação, pode resultar em defeitos funcionais e estéticos significativos, uma vez que o tratamento geralmente envolve debridamento e ressecção da área afetada. Esse estudo analisou 528 pacientes com histórico de uso de BP, com 1330 implantes colocados nesses pacientes. Houve 113 perdas de implantes (8,49%) em usuários de BP e 78 casos de osteonecrose (14,77%). Estes resultados mostram altas porcentagens de perda de implantes e notavelmente uma incidência elevada de osteonecrose (CONSOLARO, et al. 2008).

Considerando esses dados, é razoável ser cauteloso durante o planejamento da cirurgia de implante para pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos. E indo além, talvez os profissionais de saúde devam começar a indicar

procedimentos odontológicos como profilaxia dentária, restaurações, curetagem gengival, alisamento radicular, tratamentos endodônticos e extrações antes que os pacientes iniciem a terapia com bifosfonatos com o objetivo de evitar procedimentos odontológicos invasivos durante o tratamento com bifosfonato., da mesma forma é feito com pacientes que serão submetidos a radioterapia. A principal limitação do nosso estudo é a falta de ensaio clínico randomizado relacionado ao tema, o que limita o nível de evidência das informações obtidas (MARTINS, et al. 2009).

Além disso, uma metanálise não foi possível devido à heterogeneidade dos estudos e seus dados apresentados. Considerando as limitações deste estudo, é prudente ter cuidado quando chegar o momento do planejamento da cirurgia de implante dentário em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos (VASCONCELOS, et al.2004)

O risco de desenvolver osteonecrose relacionada à medicação, bem como a ocorrência de falha ou perda de implante existe é maior em pacientes sob terapia com bifosfonatos intravenosos. Um histórico médico completo do paciente deve ser analisado e, no caso da terapia com bifosfonato ser confirmada, a duração do tratamento, bem como a via de administração, devem ser levadas em consideração. Então, se possível, suspenda o tratamento com base na recomendação do AAOMS. Em última análise, mais ensaios clínicos randomizados com um período de acompanhamento mais longo são necessários porque não está claro em que intensidade a exposição a esses medicamentos é prejudicial ao tratamento com implantes (GEGLER, et al. 2006).

4 MATERIAIS E METODOS

A metodologia utilizada foi a revisão da literatura. A revisão da literatura procura apresentar citações e ideias de outros autores sobre o referido tema, podendo assim, apresentar a visão de diversas obras sobre o assunto, incluindo artigos científicos e estudos. É possível ter acesso a resultados de pesquisas e considerações de autores. Sendo assim, optou-se por essa abordagem.

A pesquisa foi realizada na BVS (Biblioteca virtual em saúde) através das palavras chave “Bifosfonato” “Cirurgia” e “Implantes”. O período selecionado foi de 2005 a 2017.

5 DISCUSSÕES

Dado o uso generalizado de bifosfonatos por várias condições e o grande uso de implantes dentários para o tratamento do edentulismo parcial ou completo, bem como o aumento dos casos de osteonecrose nos maxilares relacionada ao bifosfonato, é importante avaliar a relação entre estes tópicos para descobrir os riscos para o processo de osseointegração.

O desenvolvimento da osteonecrose após instalação de implantes dentários pode ser um efeito colateral do tratamento com bifosfonato oral ou intravenoso. A incidência de osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos é acelerada após a conclusão, ou durante o tratamento. Este medicamento poderia ter um efeito potencializador na perda de implantes (RIGO, GOMES e MAYER, 2017; CERQUEIRA, et al.2017).

Melo, Chetertich e Bordini (2011) citam que a incidência de falência do implante foi mínima em pacientes que utilizavam bifosfonatos orais e intravenosos e concluiu que os implantes dentários em pacientes submetidos a terapia com bifosfonatos podem osseointegrar e permanecerem funcionalmente estáveis. Por outro lado, Dengo (2012) sugeriram evitar procedimentos de implante dentário em pacientes que receberam bifosfonatos intravenosos. No caso de administração via oral, é necessário ter cuidado, evitando estes procedimentos ou indicando-os somente quando necessário.

Santos (2016) tiveram uma taxa de sucesso de 95% em 100 implantes dentários instalados em 42 pacientes que tomaram bifosfonatos orais e não apresentaram sinais de osteonecrose dos maxilares. Portanto, eles concluíram que não há relação entre medicamentos orais contendo bifosfonatos e falha no implante.

O estudo de Cerqueira et al., (2017) indica que as mulheres com insucesso do implante aumentaram as probabilidades de relatar um histórico de uso de bifosfonato oral em comparação com aqueles sem insucesso do implante. Esses achados sugerem que os profissionais de odontologia devem estar atentos ao aumento do risco de falha no implante associado ao uso de bifosfonatos orais em determinadas populações de pacientes. A conclusão deles está de acordo com a recomendação de descontinuação da terapia com bifosfonatos orais em usuários de longo prazo, por 4-6 meses antes da instalação do implante, e vários meses depois, para permitir a recuperação e osseointegração.

A literatura revisada diz que os pacientes que tomam bifosfonatos orais podem ser submetidos à cirurgia de implante dentário, desde que os riscos sejam

cuidadosamente avaliados (BORGES, 2015). A avaliação dos riscos associados aos pacientes compreende: dose e duração do tratamento com bifosfonato (determinante); gênero feminino, idade superior a 65 anos, comorbidades como diabetes ou obesidade, abuso de tabaco, tratamento concomitante, como corticoterapia, quimioterapia, terapia imunossupressora, localização mandibular, área posterior, doenças ósseas ou que abrigam uma prótese mal ajustada (potencialmente agravante) e doença periodontal, má higiene bucal e dental (agravante) (GUIMARAES, 2012)

Pacientes com diabetes, em uso de quimioterapia, esteróides, hipertensão e fumantes são fatores de risco mais comuns encontrados entre os pacientes dos estudos. As próteses suportadas por implantes são ótimos recursos para a reabilitação de áreas edêntulas em comparação com os aparelhos protéticos tradicionais, no entanto, a condição óssea (quantidade e qualidade) e sua capacidade de cura são fatores que não podem ser deixados sem a atenção apropriada porque podem influenciar a taxa de sucesso de implantes dentários (GUERREIRO, 2012; IZQUIERDO, 2011).

Alguns estudos como por exemplo, Rigo, Gomes e Mayer (2017), Santos (2016) com casos de osteonecrose envolveu em pacientes com doença subjacente, como doenças malignas, osteoartrite e polimialgia reumática como indicação.

Araujo e Couto (2017) sugerem o uso do teste de CTX como um método para definir o risco de desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos a terapia com bifosfonatos medindo um péptido de reticulação específico de colágeno tipo I no osso. No entanto, é importante notar que as diretrizes recentes não consideram esse método nem validado nem recomendado. (ARAUJO e COUTO, 2017).

Os indivíduos que tomaram bifosfonatos oral por menos de quatro anos e não têm fatores de risco, não precisam de nenhuma alteração na cirurgia planejada. Se uma cirurgia de implante dentário for proposta, o consentimento informado deve ser fornecido informando possíveis falhas no implante de longo prazo e baixo risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares. Esses pacientes devem ser avaliados em um acompanhamento dental regular. Para os pacientes que tomaram o bifosfonatos oral por menos de quatro anos e também receberam corticosteróides ou medicamentos antiangiogênicos concomitantemente, ou para pacientes que tomaram o bifosfonatos oral por mais de quatro anos com ou sem qualquer terapia médica

concomitante, a interrupção dessas drogas deve ser considerado durante pelo menos dois meses antes da cirurgia, o bifosfonato não deve ser reiniciado até ocorrer cicatrização óssea (RIGO, GOMES e MAYER, 2017)

A cirurgia dentoalveolar é considerada um grande fator de risco para a osteonecrose nos maxilares relacionada à medicação. É relatado que entre os pacientes acometidos por essa condição, 52 a 61% relatam extração dentária como evento precipitante. Acima de tudo, é importante ter em mente o grande potencial destrutivo da osteonecrose dos maxilares. Essas lesões podem causar grande deformidade aos pacientes. A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos pode resultar em defeitos funcionais e estéticos significativos, pois o tratamento geralmente envolve debridamento e ressecção da área afetada (GUERREIRO, 2012).

Consolaro, et al. (2008) avaliaram 528 pacientes com história de uso de bifosfonato, com 1330 implantes colocados nesses pacientes. Houve 113 perdas de implantes (8,49%) em usuários de bifosfonato e 78 casos de osteonecrose (14,77%). Estes resultados mostram altas percentagens de perda de implantes e, nomeadamente, uma elevada incidência de osteonecrose. Considerando esses dados, é razoável ser cauteloso durante o planejamento da cirurgia de implante para pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos. E, além disso, talvez os profissionais de saúde comecem a indicar procedimentos dentários, como, curetagem gengival e extrações antes que os pacientes iniciem a terapia com bifosfonatos com o objetivo de evitar procedimentos dentários invasivos durante o tratamento com bifosfonato, também é feito com pacientes que serão submetidos à radioterapia.

6 CONCLUSÃO

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato com alta afinidade para a hidroxiapatita óssea. Devido aos seus efeitos farmacológicos no osso, eles desempenham um papel importante nas desordens esqueléticas com taxas de remodelação óssea aumentadas ou desequilibradas.

São considerados medicamentos eficazes no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, caracterizados por aumento da reabsorção, como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia de malignidade, mieloma múltiplo e metástase óssea do câncer de próstata, pulmão e mama.

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.

A reabilitação da função oral utilizando implantes dentários é clinicamente efetiva e altamente previsível. Tanto a quantidade e a qualidade do osso no local do implante afetam o sucesso do procedimento. Os estudos demonstram que a utilização de bifosfonato interfere na qualidade e a quantidade do osso cortical nos maxilares, e que deve ser considerada antes do tratamento com implantes dentários em pacientes que utilizam bifosfonato.

Durante à triagem de pacientes para cirurgia de implantes dentários, fatores como idade, local da extração e período de administração de drogas devem ser considerados. Pois, entre os que utilizam bifosfonatos orais para o tratamento da osteoporose, é necessário ter maior cuidado para aqueles com idade superior a 65 anos e para aqueles com um período de administração superior a 3 anos. Além disso, é necessário um acompanhamento próximo no caso da incidência de osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso deste medicamento, de modo que o tratamento adequado possa ser oferecido na fase inicial da condição.

Considerando as limitações deste estudo, é aconselhável ser cauteloso no planejamento da cirurgia de implante dentário em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos. O risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares relacionada a essa terapia, bem como a ocorrência de falha ou perda de implante existe e é maior em pacientes submetidos a administração medicamentosa de bifosfonato por via

intravenosa. Deve ser analisada uma história clínica completa do paciente e, no caso de a terapia com bifosfonato ser confirmada, a duração do tratamento, bem como a via de administração devem ser levados em consideração. Em última análise, são necessários novos ensaios clínicos randomizados com um período de seguimento mais longo porque não está claro em que intensidade a exposição a esses medicamentos é prejudicial ao tratamento de implantes.

REFERENCIAS

ARAUJO, Diogo Alves; COUTO, Joice Silva; BARROS, Lilian. Relação entre bisfosfonato e periimplantite: uma revisão sistematica de literatura. *Psicologia e saude em debate*, v.3, n.1, p.1-11, 2017

ARAUJO, Tamirys Rafael. Uso de bisfosfanatos e sua relação com osteonecrose. *JOAC*, v.3, n.1, 2017.

BARBOSA, isadora Serafim et al. Osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos. *Unicatólica, Jornada odontologica dos academicos da catolica*, *JOAC*, v. 2, n. 2, 2016.

BORGES, Otavio. Instalações de implantes em pacientes que fazem uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em odontologia, Porto Alegre, 2015.

BROZOSQUI, Mariana Aparecida et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. 2012. Disponível em: <<http://www.producao.usp.br/handle/BDPI/39590>> Acesso em 11 de abril de 2018.

CERQUEIRA, Gustavo Faria et al. Instalação de implantes osseointegrados em pacientes submetidos a tratamento com bisfosfonato nitrogenado: revisao da literatura. *Brazilian Lounal of surgery and clinical research*, v.20, n.1, p.191-197, 2017.

CLEMENTINO, Jose Dogival. Tratamento das lesões provenientes da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: Revisão de literatura. *Revista mostra Cientifica*, v.2, n.1, 2017.

CONSOLARO, Alberto et al. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial vol.13 no.4 Maringá July/Aug. 2008. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-54192008000400003&script=sci_arttext> Acesso em 02 de abril de 2018.

DENGO, Suhellen Vicenzi. Cuidados na avaliação e atendimento odontológico em pacientes usuários de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

FERNANDES, C et al. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. Quim. Nova, Vol. 28, No. 2, 274-280, 2005. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v28n2/23650.pdf>> Acesso em 01 de abril de 2018.

GEGLER, A. et al. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. Revista Brasileira de Cancerologia 2006; 52(1): 25-31. Disponível em:<http://www1.inca.gov.br/rbc/n_52/v01/pdf/relato_caso.pdf> Acesso em 01 de abril de 2018.

GUERREIRO, Ines Palma. Influencia dos bisfosfonatos nos implantes orais: revisao bibliográfica. [Tese] Medicina Dentária, 2012.

GUIMARAES, Jaime. Colocação de implantes dentários em doentes que fazem tratamento com bifosfonatos. Maxilares, julho, 2012.

IZQUIERDO, Cristina de MOraes et al. Terapeutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico - revisão de literatura. RFO, Passo Fundo, v.16, n.3, p.347-352, set/dez 2011.

MARTINS, MAT et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(1):41-46. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n1/aop0809>> Acesso em 11 de abril de 2018.

MELO, Jacques Ramires; CHETERTICH, Ana Cristina; BORDINI, Paulo Jose. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos e suas implicações na prática da implantodontia: revisão da literatura. Revista Innov Implant J, Biomater Esthet, São Paulo, v.6, n.3, p.47-55, set/dez 2011.

MOUTTE, Martin Ernest Sauveur. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonatos. Repositório Comum. dissertação para obtenção do grau de Mestre no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2017.

PASSERI, Luis Augusto. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. Rev Bras Reumatol 2011;51(4):401-7. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a12/>>. Acesso em 02 de abril de 2018.

PIRES, Afonso Rodrigues. A osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. [Monografia] Trabalho apresentado a universidade fernando pessoa, Porto 2015.

RIGO, Rafaela Fonseca; GOMES, Fernando Vacilotto; MAYER, Luciano. osteonecrose Perimplantar relacionada ao uso de bisfosfonatos: revisao de literatura. RvAcBO, v.26, n.1, p.31-37, 2017

SANTOS, Luciano et al. Influencia do uso de bisfosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários. Revista Bahiana de odontologia, v.7, n.1, p.22-30, 2016.

SANTOS, Paulo et al. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.30, n.6, p.501-504, 2008. Disponível em:<<http://www.producao.usp.br/handle/BDPI/10771>> Acesso em 01 de abril de 2018.

SANTOS, renata Lais Xavies. Bisfosfonatos e suas limplicações na ortodontia: revisão de literatura. Odontol. Clín.-Cient., Recife, v.16, n.2, abr/jun, 2017

VASCONCELOS, deborah et al. Efeito Anti-Tumoral dos Bisfosfonatos: uma Nova Perspectiva terapêutica. Revista Brasileira de Cancerologia 2004; 50(1): 45-54. Disponível em:<https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/41786296/revisao2.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1523446322&Signature=6zPxcm8ivVcH4knFe9yNJPq0aUA%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DAntiTumor_Effect_of_Bisphosphonates_a_Ne.pdf> Acesso em 01 de abril de 2018.

SILVA, Cristiane Fialho et al. Densitometria óssea, CTS, nível de atividade física e forma na pos menopausa. Rev Bras Med Esporte – Vol. 22, No 3 – Mai/Jun, 2016
