

Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico

Carlos Alberto Medeiros Martins

**Bisfosfonatos na Odontologia
Relato de caso clínico.**

CURITIBA
2016

Carlos Alberto Medeiros Martins

Bisfosfonatos na Odontologia
Relato de caso clínico.

Monografia apresentada ao Instituto Latino Americano
de Pesquisa e Ensino Odontológico, como parte dos requisitos
para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientadora: Prof^ª. Rogéria Acedo Vieira

CURITIBA
2016

Carlos Alberto Medeiros Martins

Bisfosfonatos na Odontologia
Relato de caso clínico.

Presidente da Banca (Orientadora): Prof^a. Rogéria Acedo Vieira

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jefferson Viapiana Paes

Prof Dra. Manuela Batistella Zasso

Aprovada em: 25/08/2016

Dedicatória

À minha querida esposa Camila Arruda Araldi Martins e filhas Clarissa e Celina, que respeitaram profundamente a minha maneira de lutar por meus ideais. Obrigado por me incentivarem na realização dos meus objetivos, encorajando-me a enfrentar todos os momentos difíceis da vida.

Agradecimentos

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades. A minha orientadora Rogéria Acedo Vieira, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos. Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

Ao meu pai, Lázaro Locks Martins, cujo esforço jamais será medido, sempre dando amparo e carinho, conduzindo-me por este árduo caminho. De muito ele se privou, mas sempre apoiando. Por tudo isto, desculpe minhas faltas, a impaciência, e até a indiferença, pois não tem sido fácil saber a hora de insistir e desistir. Obrigado por este amor incondicional.

Ao Corpo de Funcionários do Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO), talvez representemos apenas mais uma turma que parte e não sejamos mais que uma rotina, mas a convivência nos tornou amigos e, na partida, levaremos saudades, deixando o agradecimento pela dedicação.

Aos professores do curso de pós-graduação em Implantodontia do ILAPEO, pelo esforço e empenho em transmitir seus conhecimentos e experiências técnicas, científicas e pessoais.

Ao Professor Sidney Sato Oku, professor e amigo a quem agradeço pelos ensinamentos transmitidos e pela confiança depositada em mim ao longo destes dois anos.

A Professora Érika de Souza Romanini, pelos conhecimentos transmitidos e oportunidades oferecidas durante o curso.

A Professora Rogéria Acedo Vieira, orientadora deste trabalho, o meu sincero agradecimento pela presteza e disponibilidade em responder minhas dúvidas, transmitindo segurança através de seu imenso conhecimento e prestígio no assunto.

Aos colegas de pós-graduação, Mary, Paula, Alex, Suzane, Mariana, Licelot, Juliana, Fernanda, Eduardo, Fernando, Juliano, pelo convívio e amizade. Agora cada um de nós seguirá um caminho, a separação torna-se inevitável. Por muito tempo ouviremos em nossas almas o eco de nossos risos e nossos inflamados debates. Cada um seguirá uma

trilha, com a lembrança de que somos, e a esperança de sermos mais, de podermos mostrar que valeram à pena estes dois anos de luta e de sonhos.

Ao monitor e amigo Marcelo Silva Araujo muito obrigado pela paciência, compreensão, boa vontade e apoio.

As bibliotecárias Luciana Cardoso da Cunha Debiasi e Tânia Mazon pela gentileza e presteza na pesquisa dos artigos coletados junto as bases de dados do pub med.

Sumário

Listas

Resumo

1. Introdução.....	2111
2. Revisão de Literatura	12
3. Proposição	37
4. Artigo Científico.....	38
5. Referências	54
6. Anexo	56

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

% - Porcentagem

BFs- Bisfosfontos

OAB – Osteonecrose associada aos bisfosfonatos

GEE - Análise generalizada de equação estimativa

CTX - Interligadores C – terminais do colágeno tipo I

N - BF - Bisfosfonatos nitrogenados (N-BF) e não nitrogenados (não N – BF)

AAOMS - Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais

FDA – Food and Drug Administration (Administração de Comidas e Remédios)

PTH - Hormônio da Paratireóide

rhBMP - Proteína Recombinante Humana

Tabelas

Tabela 1	17
----------------	----

Resumo

Com o aumento da expectativa de vida, cada vez mais pacientes objetivam a reabilitação do sistema estomatognático. A maioria deles necessitam de um tratamento cirúrgico-protético, sobretudo por intermédio de implantes dentários osseointegráveis, porém, muitas vezes, fazem uso de uma infinidade de medicamentos tanto por tratamento de alguma patologia como pelo próprio avanço da idade. Um dos mais utilizados são os bisfosfonatos que vem sendo prescritos em larga escala na atualidade para prevenção de osteoporose e osteopenia, podendo estar relacionados com a ocorrência de Osteonecrose tanto em maxila quanto mandíbula, levando a perda de implantes e infecção crônica a nível ósseo. Os bisfosfonatos tem sido amplamente utilizados como fármacos anti-reabsorção do osso durante mais de uma década. Pacientes submetidos a tratamento com bisfosfonatos e que recebem implantes dentários exigem um período de acompanhamento prolongado para detectar qualquer desenvolvimento de osteonecrose na mandíbula associada a implantes dentários. Assim sendo, o objetivo deste trabalho é realizar um relato de caso de uma paciente que apresentou Osteonecrose por uso de bisfosfonatos em implantes dentários já osseointegrados e o seu tratamento cirúrgico e protético reabilitador após o desenvolvimento da patologia.

Palavras-chave: Implantes Dentários, Osteonecrose, Bisfosfonatos.

Abstract

With increasing life expectancy more and more patients aimed to rehabilitate the stomatognathic system. Most of them require a surgical-restorative treatment, especially through osseointegrated dental implants, however often make regular use of a infinity of drugs both for treatment of a pathology as by own advancing age. One of the most used are the bisphosphonates that has been prescribed on a large scale nowadays for preventing osteoporosis or osteopenia, can be related to the occurrence of osteonecrosis both jaw leading to loss of implants and chronic bone infection level. Bisphosphonates have been widely used as bone antiresorptive drugs for more than a decade. Patients undergoing bisphosphonates treatment and who receive Dis (dental implants) require a prolonged follow-up period to detect any development of BRONJ associated with Dis. Therefore, the aim of this work is a case report of a patient who developed osteonecrosis induced by bisphosphate use after dental implants osseointegration and its surgical treatment and prosthetic rehabilitation after the development of pathology.

Keywords: Dental Implants, Osteonecrosis, Bisphosphonate.

1. Introdução

Atualmente devido ao aumento da expectativa de vida cada vez mais pacientes procuram o seu Dentista com objetivo de reabilitar o sistema estomatognático. O aumento da expectativa de vida está muito atrelada ao desenvolvimento tecnológico da odontologia nos últimos anos assim como o aparato farmacológico que é disponibilizado aos pacientes. A maioria dos pacientes que necessitam de um tratamento reabilitador, cirúrgico protético por intermédio de implantes dentários muitas vezes fazem uso de uma infinidade de medicamentos tanto por tratamento de alguma patologia como pelo próprio avanço de sua idade, entre eles os bisfosfonatos, por isto a importância de saber a verdadeira indicação, contra-indicação, farmacocinética e farmacodinâmica deste medicamento, tão em pauta ultimamente.

2. Revisão de Literatura

Conforme Hughes et al. (1989) e Hughes et al. (1995) os bisfosfonatos são inibidores potentes da atividade osteoclástica. Eles são prontamente depositados no osso e permanecem no interior da massa óssea durante anos. Os bisfosfonatos são internalizados pelos osteoclastos e, posteriormente, interrompem a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. O mecanismo de interrupção difere do bisfosfonato contendo nitrogênio e o que não contém nitrogênio. Os bisfosfonatos têm também mostrado ter efeito anti-angiogênicos e anti-neoplásicos.

Para Campos et al. (2003) os bisfosfonatos podem apresentar reações indesejáveis sobre o aparelho digestivo como: náuseas, vômitos, diarreias, esofagite com possível evolução para o aparecimento de úlceras esofágicas, reações alérgicas, além de dores no sistema músculo esquelético.

Migliorati et al. (2006) relatam que em pacientes com osteoporose é esperado que os bisfosfonatos (BFs) consigam conter a perda de estrutura óssea, além de aumentar a densidade dos ossos, diminuindo o risco de fratura patológica, resultante da progressiva perda de massa óssea. Os BFs administrados oralmente são mais utilizados nos pacientes com osteoporose. Os BFs injetáveis são mais usados no combate as neoplasias ósseas. Ainda segundo os autores as causas da osteonecrose associada aos bisfosfonatos (OAB) ainda são obscuras, mas parecem advir de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de BFs. Os pacientes que fazem uso de BFs administrados por via parenteral parecem ser mais susceptíveis à OAB do que os tratados por via oral. Fatores sistêmicos como diabete mellitus, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticoesteróides também parecem ter relação com a manifestação de OAB.

Chaudhry e Ruggiero (2007) salientam que a osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos é uma entidade que a cada dia que passa se torna mais reconhecida. Embora os bisfosfonatos sejam úteis e benéficos no tratamento do mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna, lesões osteolíticas associadas às metástases ósseas e, mais geralmente a osteoporose, podem causar uma complicação significativa e devastadora nos ossos maxilares. Inicialmente a osteonecrose foi apenas observada com o uso do fármaco na forma endovenosa, no entanto, tem havido relatos de osteonecrose em pacientes que estão tomando a forma oral que seria menos potente. Esta constatação alarmante pode ter implicações significativas já que o número de pacientes utilizando bisfosfonatos orais aumenta gradativamente ao longo dos anos. Embora encontrado em ambos os sexos, a literatura relata mais casos de osteonecrose em mulheres do que em homens, o que pode ser reflexo do grande número de casos relatados em pacientes que tem câncer de mama. Em decorrência da osteoporose pós-menopausa a prescrição dos bisfosfonatos tem aumentado significativamente ao longo dos anos, uma grande parcela da população pode estar em risco de desenvolver a osteonecrose dos maxilares associada a uso de bisfosfonatos.

Para Rinchuse et al. (2007) os bisfosfonatos inibem a remodelação óssea resultando em aumento da densidade mineral óssea. O efeito secundário mais grave seria a osteonecrose dos maxilares principalmente quando o bisfosfonato for aplicado por via endovenosa, outras complicações relacionadas incluem diminuição da cicatrização óssea e inibição da movimentação ortodôntica.

Conforme Chaudhry e Ruggiero (2007) estruturalmente os bisfosfonatos são análogos de pirofosfatos que se ligam avidamente ao osso. Eles partilham uma estrutura comum de duas moléculas de ácido fosfórico com cadeias laterais variáveis. A cadeia lateral R1 determina afinidade para com o osso, ao passo que a cadeia lateral R2 determina

a potência anti-reabsortiva. De acordo com autores, sete bisfosfonatos são aprovados para uso médico nos Estados Unidos são eles: pamidronato, tiludronato, alendronato de sódio, etidronato, risedronato, ácido zoledrônico, ibandronate. As duas formas endovenosas pamidronato (Aredia[®]), e ácido zoledrônico (Zometa[®]), foram aprovados para pacientes com mieloma múltiplo, carcinoma de mama metastático, hipercalcemia maligna, e doença de Paget assim como para o tratamento de metástases ósseas. Os bisfosfonatos são administrados por via endovenosa, tipicamente a cada 3 a 4 semanas, com ácido zoledrônico sendo significativamente mais potente do que o pamidronato.

Conforme Khosla et al. (2007) os bisfosfonatos intravenosos são eficazes principalmente no tratamento das condições relacionadas com a hipercalcemia maligna, lesões líticas associadas ao mieloma múltiplo e complicações ósseas associadas a metástase óssea de tumores sólidos como câncer de mama, câncer de próstata e câncer de pulmão. Embora os bisfosfonatos não tenham aumentado a sobrevida dos pacientes acometidos pelo câncer, eles tiveram um acréscimo considerável na qualidade de vida destes pacientes.

Conforme Chaudhry e Ruggiero (2007) a osteoporose foi definida como uma doença que causa uma fragilização óssea decorrente de uma baixa densidade óssea e deterioração da micro arquitetura esquelética. Cerca de 1,5 milhão de fraturas osteoporóticas ocorrem por ano a um custo de 18 bilhões de dólares. Estima-se que 35 % das mulheres americanas brancas na pós-menopausa têm algum grau de osteoporose no quadril, coluna, ou antebraço e que 40 % destas mulheres irão experimentar algum tipo de fratura osteoporótica. Esta descoberta está em contraste com os homens com idade superior a 50, no qual 13% são estimados que tenham uma fratura osteoporótica. Os bisfosfonatos são eficazes no tratamento de complicações relacionadas à osteoporose. O alendronato mostrou prevenir a perda óssea no quadril e na coluna vertebral em mulheres

na menopausa e reduzir fraturas nesses locais, em aproximadamente 50%. Em um grande estudo prospectivo, o risedronato produziu uma redução de 30% nas fraturas de quadril.

Conforme relatam Ferreira Junior, Casado e Barboza (2007) o tecido ósseo é continuamente reabsorvido pela atividade osteoclástica e substituído pela atividade osteoblástica, ambas as células reguladas por fatores sistêmicos e locais. Os bisfosfonatos (BFs) são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico e apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfatos (PO_3) ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias denominadas geneticamente de R_1 e R_2 . A primeira cadeia, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos BFs, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa R_2 determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Os BFs apresentam, basicamente, duas categorias de estrutura química da cadeia R_2 , que são os BFs nitrogenados e os não-nitrogenados. Ambas são internalizadas pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea levando esta célula à morte por apoptose, por diferentes mecanismos de ação. Os BFs não-nitrogenados ao serem metabolizados pelos osteoclastos passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP) que provocam a morte da célula. Contudo, os BFs nitrogenados, após reabsorvidos pelos osteoclastos parecem atuar interrompendo a via do mevalonato, responsável por guiar a síntese do colesterol. A interrupção desse mecanismo faz com que o transporte vesicular intracelular seja comprometido, provocando a morte celular e afetando diretamente a reabsorção óssea.

Conforme Chaudhry e Ruggiero (2007) anualmente cerca de 1 milhão de mulheres em todo mundo desenvolvem câncer de mama. Das mulheres que progredem para doença avançada, quase 70 % desenvolvem metástases ósseas. A sobrevivência média após o diagnóstico de metástase óssea é de 02 a 03 anos, complicações esqueléticas podem ter um

impacto significativo na qualidade de vida destes pacientes. A inibição da função dos osteoclastos em decorrência da utilização dos bisfosfonatos pode reduzir significativamente a incidência de complicações ósseas, sendo o padrão de tratamento para os pacientes que apresentam metástases ósseas. Em paciente com metástases osteolíticas, o tratamento com bisfosfonatos orais não é tão eficaz quanto à forma endovenosa na prevenção de complicações ósseas e não é indicado para este grupo de pacientes.

De acordo com Khosla et al. (2007), os bisfosfonatos orais são medicações que são utilizadas para o tratamento da osteoporose e osteopenia. De longe a indicação mais prevalente é para o tratamento da osteoporose que é uma patologia que pode surgir no contexto de outras doenças tais como a doença inflamatória do intestino ou a cirrose biliar primária, como resultado de medicamentos, mais comumente esteróides, ou como uma consequência do envelhecimento na pós - menopausa.

Chaudhry e Ruggiero (2007) relatam que a remodelação óssea e a cicatrização das feridas são dois processos naturais que são ineficientes quando o paciente faz uso dos bisfosfonatos. Na remodelação óssea fisiológica ocorre um processo contínuo em que ocorre reparo das microlesões quase que diariamente por toda a vida, este processo envolve os osteoclastos, osteoblastos e a formação de novos vasos sanguíneos. Quando se dá a remodelação óssea os bisfosfonatos são libertados do osso para o meio ácido presentes nas lacunas ósseas onde se encontram os osteoclastos. É neste ponto que se dá sua ação de inibição, após serem fagocitados pelos osteoclastos vão inibir a reabsorção óssea através da inibição na via de síntese do colesterol dentro da célula acelerando a apoptose e interrompendo o ciclo dos osteoclastos. A inibição do apoptose precoce prejudica a proliferação de novos osteoblastos, o que resulta numa diminuição da remodelação óssea e subsequente necrose. Os autores citam ainda que a cavidade oral é um local onde a taxa de remodelação óssea ocorre em uma taxa elevada, o que pode fazer com que a concentração

de bisfosfonatos no interior da maxila e da mandíbula seja elevada. Teoricamente, em locais de trauma dento alveolar (extrações dentárias e implantes dentários), a remodelação óssea é ativa, e é provável que a concentração de bisfosfonatos nestes locais também seja alta.

Segundo Ferreira Junior, Casado e Barboza (2007), no Brasil existem grupos de bisfosfonatos com diferentes características conforme tabela 1 abaixo, estes bifosfonatos apresentam potências distintas onde o etidronato apresenta potência de valor 1 e serve de valor de referência no cálculo das potências relativas dos demais bifosfonatos.

Tabela 1

CARACTERÍSTICAS DOS BFS DISPONÍVEIS NO MERCADO BRASILEIRO.						
Genérico	Comercial	Nit	Indicações	Dose	Potência*	Via
Etidronato	Didronel	não	Paget	5 mg/Kg/dia/400 mg/dia	1x	IV
Tiludronato	Skeid	não	Paget	400 mg/dia	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	não	Neoplasias	300 mg/dia IV	10x	IV/Oral
Pamidronato	Aredia	sim	Paget/Neoplasias	60 mg	100x	IV
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Osteofar Bonalen Endronax Minusorb	sim	Osteoporose Paget	Osteoporose 70 mg/sem. 10 mg/dia Paget 40 mg/dia por 6 meses	500x	Oral
Ibandronato	Bondronat Boniva	sim	Osteoporose	150 mg/mês	1.000 x	IV/Oral
Risedronato	Actonel	sim	Osteoporose	35 mg/sem.5 mg/dia	2.000 x	Oral
Zoledronato	ZometaAclasta	sim	Paget/Neoplasias	5 mg Dose única	10.000 x	IV

Nit= Bisfosfonato nitrogenado IV= Intravenosa * Potência relativa ao Etidronato

De acordo com Khosla et al. (2007), para distinguir osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos de procedimentos cirúrgicos com cicatrização retardada três características devem estar presentes, tratamento atual ou anterior realizado com bisfosfonatos, osso exposto na região maxilo-facial que tenha persistido por mais de 08 semanas, e paciente sem histórico de radiação dos ossos maxilares. É importante compreender que os pacientes em risco de desenvolverem uma osteonecrose dos maxilares

podem também apresentar outras condições clínicas comuns que não devem ser confundidas com osteonecrose. Comumente diagnosticadas erroneamente, as condições podem incluir, mas não estão limitadas à alveolite, sinusite, gengivite/periodontite, cáries e resultados patológicos periapicais, e distúrbios da articulação temporomandibular.

Para Chaudhry e Ruggiero (2007) as áreas de envolvimento da osteonecrose associada ao uso dos bisfosfonatos nos maxilares mais comuns são áreas de envolvimento em um trauma anterior, tal como uma exodontia ou até mesmo irritação de uma prótese dentária, embora a osteonecrose espontânea também possa ocorrer. Uma vez que o osso tornou-se exposto, o paciente pode permanecer assintomático as queixas de dor geralmente surgem quando a área torna-se secundariamente infectada. Na maxila, queixas de sinusite podem ser o sintoma de apresentação, alterações como mobilidade dentária, inchaço de mucosa, eritema e ulceração também podem estar presentes. Em relação às alterações radiográficas precoces estas imagens podem imitar uma patologia periapical, lesões líticas secundárias a metástase, ou osteomielite. O alargamento do espaço do ligamento periodontal também pode ser visto.

Chaudhry e Ruggiero (2007) propuseram que o diagnóstico da osteonecrose associada aos bisfosfonatos seja estabelecido a partir dos achados clínicos e radiográficos. Biópsia raramente é necessária a menos que haja uma forte suspeita de doença metastática. Os achados histopatológicos geralmente são osso necrosado com restos de bactérias e tecido de granulação, as culturas microbianas de infecções ativas podem ajudar a orientar a terapêutica antimicrobiana. Em relação ao tratamento os autores, falam que o tratamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos é um desafio porque em contraste com a osteorradionecrose e a osteomielite pode não levar a uma resolução previsível. Na experiência dos autores os mesmos falam que a ressecção da maxila segue um curso mais previsível de sucesso do que ressecções marginais ou segmentares da mandíbula isto

porque os bisfosfonatos são depositados no interior da massa óssea e quando da ressecção o remanescente continua comprometido pelo fármaco. Na opinião dos autores o procedimento deve ser adiado pelo maior tempo possível. Nos casos mais graves em que grandes áreas necróticas levam a fratura patológica ou infecção persistente e dor, é indicada a ressecção cirúrgica do osso envolvido, neste caso, o defeito deve ser tratado com uma placa de reconstrução.

Conforme Khosla et al. (2007) os cirurgiões maxilo-faciais foram os primeiros a reconhecerem pela primeira vez e relataram caso clínicos de exposição óssea na região maxilo-facial em pacientes tratados com bisfosfonatos intra venosos. A partir destes relatos iniciais, várias séries de casos e revisões foram publicadas. Em setembro de 2004, a Novartis, fabricante do bisfosfonato Pamidronato intravenoso (Aredia[®]) e ácido zoledrônico (Zometa[®]), alertou os profissionais de saúde de adições a rotulagem destes produtos quanto ao risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Em 2005, novo aviso em relação aos bisfosfonatos orais foi emitido, compreendendo todos os bisfosfonatos.

Chaudhry e Ruggiero (2007) descrevem o estadiamento clínico da osteonecrose dos maxilares associado aos bisfosfonatos em 03 estágios: fase 1 com osso necrosado, exposto, mas assintomático; fase 2 osso necrosado, exposto, associado à dor com envolvimento adjacente ou regional dos tecidos moles; fase 3 osso necrosado com dor e associado a infecção dos tecidos moles adjacentes, fratura patológica e fistula extra-oral. Os autores sugerem que no estágio 1 da doença lavagem com gluconato de clorexidina 0,12% podem ser benéficos juntamente com o acompanhamento periódico e exames clínicos. No estágio 2 da doença, antimicrobianos indicados com base na cultura e testes de sensibilidade, lavagem com gluconato de clorexidina 0,12% e controle da sintomatologia. No estágio 3 da doença o grande volume de osso necrótico representa um desafio clínico. Antibióticos

endovenosos são utilizados, mas grande desbridamento ou ressecção pode ser a única opção para aliviar a dor e estabilizar a progressão da doença. Como os bisfosfonatos permanecem incorporados no tecido ósseo durante um longo período de tempo a interrupção terapêutica não provou ser benéfica no controle da doença sintomática. Isto é importante, dado o fato de que estes medicamentos são eficazes na diminuição da dor óssea e retardam a progressão da lesão óssea metastática. No ponto de vista dos autores a interrupção dos bisfosfonatos endovenosos não teve um impacto significativo sobre a gravidade da osteonecrose em curto prazo diferentemente da interrupção dos bisfosfonatos orais em que os pacientes com osteonecrose dos maxilares tiveram uma melhora gradual da doença clínica.

Khosla et al. (2007) no documento da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) sobre o risco de osteonecrose nos maxilares associado ao uso dos bisfosfonatos dizem que as medicações que usam a via intravenosa resultam em uma maior exposição ao fármaco do que a via oral, pacientes com câncer que receberam medicação intravenosa apresentaram de 2,7 a 4,2 mais risco de desenvolverem uma osteonecrose dos maxilares do que pacientes com câncer e não expostos à bisfosfonatos intravenosos. A duração da terapia com o fármaco também é levado em conta quanto mais longo maior o risco. As lesões na mandíbula são mais comuns do que na maxila numa proporção de 2:1 sendo mais comuns naquelas áreas com presença de proeminências ósseas e uma fina mucosa de cobertura. Para os autores os pacientes com câncer expostos a bisfosfonatos intravenosos com história de doença dentária inflamatória como, por exemplo, abscessos dentários e periodontais, correm um risco sete vezes maior de desenvolverem osteonecrose dos maxilares. Em contraste com o documento da AAOMS alguns estudos tem observado um aumento do risco de osteonecrose dos maxilares entre os pacientes expostos a agentes quimioterápicos como a ciclofosfamida, eritropoietina, e esteróides. Tratamentos

odontológicos preventivos devem ser disponibilizados aos pacientes antes de iniciarem a terapia com os bisfosfonatos intravenosos, o paciente deve passar por um exame oral completo, todos os dentes irrecuperáveis devem ser removidos, todos os procedimentos odontológicos invasivos devem ser concluídos, e uma ótima saúde periodontal deve ser alcançada. O risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos orais, embora extremamente pequena, parece aumentar quando a duração do tratamento é superior a três anos, este período pode ser encurtado na presença de determinadas comorbidades, como a utilização de corticosteróides crônicos. Se as condições sistêmicas autorizarem, o médico pode considerar a descontinuação dos bisfosfonatos orais por um período de três meses antes e três meses após a cirurgia dental eletiva para diminuir o risco de osteonecrose dos maxilares. Em longo prazo, estudos prospectivos são necessários para estabelecer a eficácia da droga “intervalo” na redução do risco da osteonecrose dos maxilares para pacientes recebendo bisfosfonatos orais. Alteração ou interrupção do tratamento com bisfosfonatos orais deve ser avaliada com o médico e o paciente.

Chaudhry e Ruggiero (2007) relatam que pacientes que estão programados para começar a terapia endovenosa com bisfosfonatos devem ter um exame minucioso de sua cavidade oral, o exame deve identificar infecção ativa ou qualquer fonte de infecção. Dentes parcialmente impactados ou dentes associados com pericoronarite devem ser extraídos, mas os dentes completamente cobertos por tecido mole ou duro podem ser deixados no lugar. Pacientes desdentados devem ser cuidadosamente examinados para qualquer trauma na mucosa decorrente do uso de dentaduras. Se possível recomenda-se que o tratamento seja postergado de 04 a 06 semanas após a cirurgia oral para garantir a cicatrização adequada. Os pacientes devem ser instruídos sobre a importância de uma boa higiene bucal e exames dentários regulares.

Segundo Khosla et al. (2007), se as condições sistêmicas dos pacientes permitirem, o início do tratamento com bisfosfonatos deve ser adiado até que a saúde bucal seja otimizada, esta decisão deve ser tomada em conjunto com o médico e dentista e outros especialistas envolvidos no manejo do paciente, dentes sem restauração e com prognóstico sombrio devem ser extraídos, e é recomendável que a terapia com bisfosfonatos seja adiada até que o local esteja epitelizado (14 à 21 dias) ou até que a cicatrização óssea adequada tenha ocorrido. Aqueles pacientes que fazem uso de próteses totais ou parciais devem ser avaliados quanto ao risco de trauma decorrente das flanges das próteses mandibulares principalmente na região lingual. Conforme os autores a profilaxia dental, controle da cárie e a odontologia restauradora são cuidados que devem ser tomados indefinidamente pelo paciente como forma de manter os dentes funcionalmente saudáveis.

Madrid e Sanz (2009) relatam que os bisfosfonatos são inibidores potentes dos osteoclastos e são considerados como terapia medicamentosa de primeira escolha em doenças que afetam o metabolismo ósseo como a osteoporose, doença de Paget e tumores malignos como mieloma, hipercalemia maligna e outras metástases ósseas decorrentes de neoplasias de próstata e mama. Os autores relatam que a farmacologia dos bisfosfonatos é caracterizada por uma deposição altamente seletiva no osso, devido a uma interação de alta afinidade entre a estrutura molecular dos bisfosfonatos e os cristais de hidroxiapatita, uma vez depositado no osso eles são liberados em pequenas quantidades na corrente sanguínea durante o processo de remodelação óssea, sendo assim, como resultado temos uma meia vida da droga no osso estimada em anos, incluindo no seu mecanismo de ação alterações no ciclo celular dos osteoclastos, bem como a indução do apoptose.

De acordo com Madrid e Sanz (2009), ao mesmo tempo em que o FDA (Food and Drug Administration) em 2002 liberava a utilização do ácido zoledrônico como uma droga que impediria o avanço metastático de neoplasias de mama, próstata e mieloma múltiplo,

já haviam relatos de que tal droga poderia causar osteonecrose da mandíbula. Os autores citam que inicialmente esta complicação foi atribuída ao efeito final da quimioterapia ou radioterapia que os pacientes se submetiam; no entanto em 2003, foi sugerido que a terapia dos bisfosfonatos intravenosos foi o principal fator precipitante da osteonecrose dos maxilares, que acabou sendo definida como uma situação clínica em que o paciente tratado com bisfosfonatos intravenosos ou orais apresentavam osso necrótico exposto em mandíbula, não irradiados na área de cabeça e pescoço e que tenham persistido por mais de 8 semanas.

Conforme Madrid e Sanz (2009) a fisiopatologia para esta reação adversa dos bisfosfonatos baseia-se nas potentes propriedades inibidoras que a droga tem sobre os osteoblastos, bloqueando o recrutamento de osteoclastos e promovendo a apoptose de osteoclastos, e desta forma, alterando os processos de remodelação óssea, além disso a longo prazo a droga costuma conduzir ao desenvolvimento anormal dos osteoclastos, bem como um efeito inibidor direto sobre a proliferação celular e da osteogênese nos processos de reparação óssea.

Lazarovici et al. (2010a) relatam que os bisfosfonatos tem sido amplamente utilizados como fármacos inibidores da reabsorção óssea a mais de uma década. Os bisfosfonatos orais tornaram-se disponíveis a partir de 1995 com o alendronato, os bisfosfonatos endovenosos vieram em 1996 com o pamidronato e em 2002 foi a vez do ácido zoledrônico. Os bisfosfonatos orais são utilizados mais amplamente que os bisfosfonatos endovenosos tendo sua indicação para o tratamento de doenças metabólicas como osteopenia e osteoporose, já os bisfosfonatos endovenosos são utilizados para o tratamento de hipercalemia com risco de vida causada por mieloma múltiplo e metástase de carcinomas de mama e próstata. Embora os bisfosfonatos endovenosos produzam seus efeitos iniciais depois de alguns dias, o efeito dos bisfosfonatos orais é observado depois

de algumas semanas devido a sua taxa de absorção comparativamente diminuída. Os autores afirmam que o tratamento prolongado com os bisfosfonatos teria a capacidade de afetar o processo de remodelação óssea por intermédio da supressão da atividade osteoclástica, causando um efeito colateral devastador que seria a osteonecrose dos maxilares com casos bem documentados na literatura, principalmente quando da realização de procedimentos cirúrgicos intrabucais como exodontia.

Fleisher et al. (2010) em seu trabalho descreveram que o fator de risco mais comum para o desencadeamento da osteonecrose relacionada com os bisfosfonatos nos ossos maxilares é a cirurgia dento alveolar. Segundo aos autores tem sido sugerido na literatura que os Interligadores C – terminais do colágeno tipo I (CTX) podem nos servir de parâmetro para determinar o grau de supressão dos osteoclastos. Uma revisão retrospectiva de dados radiográficos e avaliação sorológica do (CTX) foi realizada em 123 pacientes com história de terapia com bisfosfonatos que foram submetidos à extração dentária ou foram diagnosticados com osteonecrose. Os autores concluíram que a avaliação radiográfica mostrando um alargamento do ligamento periodontal pode ser um indicador mais sensível do que o teste de CTX na previsão de risco da osteonecrose.

Para Lazarovici et al. (2010b) o mecanismo de ação dos bisfosfonatos não é ainda totalmente compreendido, o seu efeito principal parece ser uma inibição da reabsorção do osso por parte dos osteoclastos suprimindo sua ativação e induzindo a apoptose dos osteoclastos, outras teorias se baseiam na natureza antiangiogênica dos bisfosfonatos, expressada pela interferência na proliferação de células endoteliais. É bem reconhecido que o efeito global da droga se reduz a sua atuação no processo de remodelação óssea, o que pode ser avaliado através da medição de biomarcadores que indicam os níveis de reabsorção óssea e formação óssea. Conforme os autores, a reabsorção óssea pode ser avaliada pelo CTx, por detecção do telopeptídeo terminal C do colágeno tipo I, que nada

mais é que um produto da degradação do colágeno tipo I, que constitui a maior parte da matriz orgânica do osso, ainda segundo os autores, a reabsorção óssea também pode ser avaliada através da análise dos níveis do hormônio da paratireoide (PTH) que ajudam a diagnosticar o motivo de um nível de cálcio aumentado ou diminuído; já a formação óssea de acordo com os autores pode ser avaliada pelos níveis séricos da fosfatase alcalina, sendo um indicador do aumento da atividade de formação óssea.

De acordo com Lazarovici et al. (2010b) dos 78 pacientes, 04 pacientes que tomaram bisfosfonatos orais (7,8%) e 14 que receberam bisfosfonatos intravenosos (51,8%) desenvolveram osteonecrose dos maxilares. Conforme os autores níveis inferiores de 150 pg/ml no exame CTX (interligadores C – terminais do colágeno tipo I) foram significativamente associados com o desenvolvimento de osteonecrose. Os níveis de fosfatase alcalina foram significativamente menores nos pacientes que tomaram bisfosfonatos orais e que desenvolveram osteonecrose. Os níveis de hormônio da paratireoide foram semelhantes tanto em pacientes que desenvolveram como os que não desenvolveram osteonecrose. Os autores concluíram que a incidência de osteonecrose dos maxilares associados ao uso de bisfosfonatos após cirurgia oral é maior naqueles pacientes que fazem infusões freqüentes intravenosas de bisfosfonatos do que em pacientes que fazem uso da droga via oral, embora os autores relatem que os níveis séricos de CTX não são um indicador definitivo do desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares associado ao uso dos bisfosfonatos, este importante marcador sorológico pode nos orientar quanto ao risco cirúrgico de o paciente vir a desencadear uma osteonecrose dos maxilares.

Conforme Ruggiero (2011) os bisfosfonatos têm sido utilizados amplamente no tratamento de metástases de neoplasia malignas ósseas e em doenças do metabolismo ósseo alterado como, por exemplo, Doença de Paget, Osteoporose pós-menopausa, e Osteopenia. Recentemente, com várias séries de casos e estudos retrospectivos têm se

estabelecido uma relação entre lesões necróticas localizadas na mandíbula e a terapia crônica com bisfosfonatos. Esta condição foi denominada de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. Segundo o autor, em vista de cada vez mais o tratamento com bisfosfonatos estar sendo disponibilizado aos pacientes, uma avaliação mais criteriosa dos riscos potenciais associadas às complicações novas decorrentes destas medicações devem ser tomadas, traçando-se novas estratégias e diretrizes quanto a sua utilização.

Segundo Zahid, Wang e Cohen (2011) a literatura está repleta de dados que embasam o sucesso dos implantes dentários em longo prazo. Segundo os autores, contra-indicações absolutas para implantes dentários podem incluir infarto recente do miocárdio ou acidente vascular cerebral, cirurgia de prótese valvular, imunossupressão, problemas hematológicos, tratamento ativo de malignidade, abuso de drogas, doença psiquiátrica e uso de bisfosfonatos por via intravenosa, de acordo com os autores a relação entre os bisfosfonatos e a falha do implante dental ainda não foi totalmente elucidada. Em seu artigo, os autores fazem um estudo retrospectivo verificando se os pacientes que tomam bisfosfonatos estão em maior risco de falha do implante do que os pacientes que não usam esses agentes medicamentosos. No estudo retrospectivo, 362 pacientes que receberam implantes dentários foram revistos, a população dos pacientes consistia de 227 mulheres e 135 homens com idade média de 56 anos, tratados na Universidade de Buffalo de 1997-2008. As informações demográficas coletadas incluíram idade, sexo, tabagismo, bem como condições sistêmicas e uso de medicamentos. As características de avaliação dos implantes incluíram: data de instalação, datas de radiografias de acompanhamento, complicações cirúrgicas, número de roscas expostas e falha do implante. O relacionamento entre os bisfosfonatos e a falha do implante foi analisado utilizando análise generalizada de equação estimativa (GEE). Usando o método estatístico GEE os autores encontraram uma associação estatisticamente significativa ($P = 001$; $OR = 3.25$) entre o uso de bisfosfonatos

e exposição da rosca do implante. Embora não se tenha encontrado uma relação entre os bisfosfonatos e a falha do implante, os dados sugeriram que os pacientes que tomam bisfosfonatos podem estar em maior risco de perda óssea peri-implantar. Mais estudos são indicados para determinar a significância clínica destes resultados.

Conforme Ruggiero (2011) a osteopenia, osteoporose, doença de paget e metástases ósseas decorrentes de neoplasias malignas estão todas relacionadas de alguma forma com perturbação na função dos osteoclastos. A osteopenia a osteoporose são doenças que resultam de um desequilíbrio da remodelação óssea. A função e atividade dos osteoblastos e dos osteócitos são modulados por hormônios sexuais, uma variedade de citocinas, e tensão mecânica fisiológica. Em decorrência da idade, alterações nos níveis de atividade física e hormônios sexuais são detectados levando a um aumento do número de células osteoclásticas, levando a reabsorção óssea, pois os osteoblastos não conseguem dar uma resposta a altura com deposição de novo tecido ósseo. A resposta dos osteoblastos é inadequada e desorganizada resultando num esqueleto estruturalmente fraco e desorganizado. O resultado final é uma diminuição geral da massa óssea e fragilização do esqueleto. Portanto não é surpreendente que o uso de bisfosfonatos endovenosos tenha apresentado uma eficácia na diminuição da lise óssea, pois interferem diretamente sobre as células osteoclásticas diminuindo a lise óssea. Como um supressor potente da atividade osteoclástica, os bisfosfonatos retardam o processo de remodelação e aumentam a densidade óssea mineral reduzindo assim o risco de fratura em mulheres com osteoporose e osteopenia. Todos os bisfosfonatos atualmente aprovados para o tratamento da osteoporose têm reduzido significativamente o risco de fratura osteoporóticas.

Conforme Assael (2011) a ação terapêutica dos bisfosfonatos é sobre a função dos osteoclastos através da ruptura das respectivas atividades enzimáticas celulares (sintase farnesil difosfato associada à prenilação) que conduzem a reabsorção óssea e também

através do apoptose dos osteoclastos, levando a uma redução no número de osteoclastos. Esta redução na atividade e número de osteoclastos inibe profundamente a reabsorção óssea, o qual é o principal efeito terapêutico dos bisfosfonatos; em paciente com malignidade, isto pode reduzir a destruição óssea associada com metástases ósseas e, assim, inibir o crescimento do tumor maligno no osso. De acordo com os autores para que a metástase óssea ocorra, condições devem existir como: um nicho ecológico no osso, incluindo o espaço para o crescimento metastático e o fornecimento de sangue e oxigênio, os tumores ósseos produzem paratormônio como substâncias que ativam os osteoclastos para ajudar a criar este ambiente, assim os osteoclastos são cúmplices ativos do crescimento tumoral no osso, assim sendo quando o bisfosfonato é utilizado por via intravenosa, muito menos osteoclastos estão disponíveis para ser recrutados e o crescimento da metástase óssea é inibido. Os autores relatam que os bisfosfonatos intravenosos são utilizados em detrimento dos bisfosfonatos orais por causa de conformidades do paciente, mas também devido aos efeitos colaterais dos bisfosfonatos orais que muitas vezes causam inflamação no esôfago e possíveis seqüelas gastrointestinais graves se a administração oral não for interrompida.

Ruggiero (2011) relata que os bisfosfonatos endovenosos são frequentemente administrados a pacientes com metástases osteolíticas, especialmente se houver risco de morbidade significativa.

Segundo Ro e Cooper (2013) as fraturas relacionadas com a osteoporose contribuem para a morbidade e mortalidade em pacientes norte-americanos, colocando um pesado encargo financeiro sobre a sociedade. Os autores descreveram que os ensaios clínicos randomizados mostraram a eficácia do bisfosfonato na redução da incidência de fraturas por fragilidade. No entanto, como os bisfosfonatos são mantidos durante anos no esqueleto, notificações de eventos adversos do uso prolongado estão surgindo na literatura

como, por exemplo, câncer de esôfago, fibrilação atrial, osteonecrose da mandíbula, e desenvolvimentos de fratura atípica. O conceito de intervalo de medicação foi proposto para reduzir a incidência destes eventos potencialmente adversos.

Ro e Cooper (2013) nos relatam que a osteoporose é um problema de saúde crescente nos Estados Unidos. Em 2002 mais de 10 milhões de americanos haviam sido diagnosticados com osteoporose, 80% dos quais eram mulheres em pós-menopausa. A incidência de osteoporose e osteopenia aumenta com a idade, metade das mulheres caucasianas neste país estão previstas para serem afetadas por esta doença. Em 2005, 2 milhões de fraturas foram atribuídas à osteoporose, incorrendo em mais de 16,9 bilhões de dólares em despesas médicas. Como o número de indivíduos com mais de 50 anos de idade está previsto para atingir 121 milhões de pessoas até 2025, a incidência de fraturas está projetada para aumentar para mais de 3 milhões, incorrendo em um custo de 25,3 bilhões de dólares em tratamento. Além disso, existem custos indiretos significativos, incluindo perda de produtividade, necessidade de um cuidador, e uso de outros serviços sociais. Mais da metade dos pacientes permanecem com algum grau de incapacidade permanente, com as mulheres carregando um risco de 17 % de mortalidade no primeiro ano da fratura.

Para Ro e Cooper (2013) uma série de questões e dúvidas estão sendo levantadas sobre o uso prolongado dos bisfosfonatos e seus possíveis efeitos colaterais. Desde os anos de 1960, os bisfosfonatos tornaram-se o agente mais utilizado para o tratamento da osteoporose e ajudaram a diminuir a incidência de fraturas relacionadas com a osteoporose, com a redução do risco de fratura vertebral que varia de 40% a 70% e redução de fratura de quadril de 40% a 50%. Acredita-se que efeitos colaterais comuns como intolerância gastrointestinal, até situações mais graves como gastrite, câncer de esôfago, osteonecrose da mandíbula, fratura de fêmur atípica e fibrilação atrial estejam associadas ao uso prolongado dos bisfosfonatos. Embora os resultados obtidos nestes

estudos retrospectivos sejam conflitantes, eles tem aumentado a consciência das complicações do uso dos bisfosfonatos em longo prazo e tem levado em consideração a parada da medicação em pacientes pré-selecionados. Com dados de ensaios de extensão agora disponíveis, pode ser possível suspender os bisfosfonatos para prevenir os eventos adversos, mantendo os seus benefícios na prevenção das fraturas.

McClung et al. (2013) descrevem que a terapia de primeira escolha para a maioria dos pacientes com osteoporose é a utilização dos bisfosfonatos fazendo com que ocorra uma redução do risco de fratura de coluna, quadril levando a uma diminuição da morbidade e aumento da sobrevida destes pacientes. Os autores relatam que após a utilização dos bisfosfonatos em milhões de pacientes alguns possíveis efeitos adversos foram detectados como: osteonecrose da mandíbula, fraturas de fêmur atípicas fibrilação atrial, e câncer de esôfago. Os pacientes que recebem bisfosfonatos e que não apresentam alto risco de contrair uma fratura em decorrência da osteoporose são potenciais candidatos para dar um intervalo na medicação, enquanto para aqueles pacientes com densidade mineral óssea considerada na faixa de risco para osteoporose ou história prévia de fratura por fragilidade, os benefícios da terapia continuada provavelmente superam em muito o risco de danos.

Os estudos de Ro e Cooper (2013) demonstram que existe um efeito residual do uso dos bisfosfonatos após sua interrupção. Sendo assim os autores sugerem que os médicos poderiam avaliar a possibilidade da interrupção da medicação naqueles pacientes pré-selecionados que já fizeram o uso prolongado da droga. O grande desafio para tomar-se esta decisão reside principalmente no tempo de duração do tratamento com a droga que o paciente foi submetido, e decidir quem se qualifica para interrupção do uso do medicamento e por quanto tempo permanecer fora da terapia. Atualmente não existem estudos observacionais concluídos que possam nos ajudar a desvendar estes

questionamentos e desafios. No entanto, os autores relatam, que até que se tenham resultados mais conclusivos, e ensaios clínicos randomizados controlados sejam publicados, os médicos são convidados a utilizar o seu julgamento clínico para determinar quem se qualifica para a interrupção da medicação.

Ro e Cooper (2013) relataram que os pacientes eram divididos com base em seu risco potencial de fratura. O grupo de alto risco incluía aqueles pacientes com história prévia de fraturas, os baixos t-escores, osteoporose secundária ao uso crônico de glicocorticóides, ou doenças, tais como hiperparatireoidismo, artrite reumatóide, ou de outros estados de doença que podem causar imobilidade grave como a esclerose múltipla, nestes pacientes foi recomendado o uso contínuo de bisfosfonatos por até 10 anos para só depois pensar-se em uma interrupção da droga, ou a utilização de outros fármacos como a teriparatide ou raloxifene. Em pacientes de risco moderado sugere-se uma interrupção somente após o uso contínuo dos bisfosfonatos por 05 a 10 anos e em paciente de risco baixo após 3 a 5 anos. A duração do intervalo de interrupção da droga é desconhecida, mas os autores propõem 1 a 2 anos em pacientes de alto risco, 3 a 5 anos em pacientes de risco moderado e indefinidamente em pacientes de baixo risco.

Ro e Cooper (2013) concluíram que ainda há muita controvérsia em relação ao uso de bisfosfonatos no USA mesmo sendo uma medicação utilizada em larga escala para o tratamento preventivo de fraturas decorrentes da osteoporose. Os autores acham muito incerto afirmar que a interrupção do uso dos bisfosfonatos pode evitar as possíveis complicações decorrentes de seu uso crônico como, por exemplo, cânceros gastrointestinais, fraturas atípicas e fibrilação atrial. Médicos que tratam pacientes com osteoporose devem dar todos os esclarecimentos em relação a custo benefício do uso contínuo dos bisfosfonatos. A decisão sobre a duração e interrupção do uso dos bisfosfonatos deve ser avaliada para cada paciente e deve estar embasada em avaliações anuais em relação aos

fatores de risco e resposta a terapia. Desta forma potenciais complicações podem ser evitadas, enquanto pode-se maximizar o benefício das terapias para o tratamento da osteoporose.

Gottardo et al. (2014) definem os bisfosfonatos como compostos análogos ao pirofosfato inorgânico (P-O-P), caracterizado por uma estrutura fósforo-carbono-fósforo (P-C-P) cujo principal efeito farmacológico é a inibição da reabsorção óssea pela diminuição da função osteoclástica. Osteoporose pós menopausa e induzida por esteróides, mieloma múltiplo, metástases ósseas associadas com cânceres de mama e próstata, doença de Paget, hipercalemia maligna e dor óssea são condições para seu uso.

Gottardo et al. (2014) classificam os BFs de acordo com a presença ou ausência de um átomo de nitrogênio localizado na cadeia lateral (R_2), como bisfosfonatos nitrogenados (N-BF) e não nitrogenados (não N – BF). Os bisfosfonatos não nitrogenados podem ser metabolicamente incorporados aos análogos não hidrolisáveis de ATP, prejudicando a função mitocondrial e causando apoptose de osteoclastos. Por outro lado, N-BFs não são metabolizados, atuando de maneira análoga aos lipídeos isoprenoides inibindo as enzimas da via do mevalonato, as quais previnem muitas das modificações celulares pós-translacionais, resultando na incapacidade dos osteoclastos de formar a borda corrugada, essencial para a reabsorção óssea. Segundo os autores pamidronato e zoledronato (N-BFs) são potentes inibidores da isoprenilação proteica nos osteoclastos, resultando em um efeito antirreabsortivo pelo menos 10.000 vezes mais elevado do que os bisfosfonatos não nitrogenados.

Gottardo et al. (2014) ao avaliar os efeitos dos bisfosfonatos orais na ativação das células osteoclásticas, diferenciação osteoblástica e vascularização durante o reparo de enxerto ósseo particulado a partir de trinta e dois coelhos que foram submetidos à confecção de defeitos bilaterais nos ossos parietais e distribuídos em quatro grupos, de

acordo com o tratamento: animais tratados com solução salina 0,9% via oral e defeitos preenchidos por coágulo (grupo C) ou enxerto ósseo autógeno particulado (grupo EO), animais tratados com doses semanais de alendronato de sódio (1mg/kg) VO e defeitos preenchidos por coágulo (grupo AS) ou enxerto ósseo autógeno particulado (grupo AS + EO). Após 14, 30 e 60 dias, os animais foram eutanasiados para a remoção dos espécimes e análises morfométricas de marcação histoquímica em células TRAP positivas, e imunohistoquímica para VEGF e Runx – 2. Os autores concluíram que a administração gradual via oral do alendronato de sódio não interferiu no número de células TRAP positivas, mas influenciou na diferenciação osteoblástica e vascularização durante os períodos iniciais da reparação e maturação de enxerto ósseo autógeno particulado.

Rahim, Salt e Heliotis (2015) descreveram um caso de osteonecrose mandibular após uma extração dentária em uma mulher de 71 anos, que fazia uso de alendronato de sódio (Fosamax[®], Merck) para a osteoporose. O exame radiográfico panorâmico e a biópsia confirmaram o diagnóstico de osteonecrose. O início do tratamento consistiu em analgesia e um rigoroso esquema de higiene oral, o bisfosfonato foi substituído pelo ranelato de estrôncio. Dois meses após o início do tratamento ao exame radiológico panorâmico observou-se uma fratura patológica no corpo direito da mandíbula, o tratamento de escolha foi a mandibulectomia parcial para remover o tecido necrosado adjacente à fratura. O defeito ósseo remanescente foi de cerca de 36 mm de comprimento. Foi inserida uma placa de reconstrução de titânio (2.0 Synthes[®] Compact LOCK Mandible, Oberdorf, Suíça). Três semanas após a operação os ferimentos intrabucais tinham cicatrizado bem. Os autores consideraram a inserção de um enxerto para auxiliar a regeneração óssea, pois somente as placas de reconstrução acabariam por levar ao fracasso do tratamento. Após avaliação e discussão de todos os tratamentos possíveis, o paciente concordou ter um enxerto de osso da crista ilíaca com uso adicional de proteína

recombinante humana (rh) BMP – 7. Sete meses após o procedimento inicial de osteossíntese a região da mandíbula foi reaberta, o osso cortical removido da crista ilíaca foi fixado primeiro a mandíbula com parafusos 1.3 mm (Synthes[®], EUA). O osso esponjoso foi então misturado com rhBMP – 7 (3,5 mg de Osigraft[®] Howmedica Internacional) mais colágeno tipo I, sendo aplicada aos defeitos em torno da placa de reconstrução. Exame radiológico no 4º mês pós-operatório mostrou um crescimento considerável de osso novo. Cerca de um ano após o enxerto, instalou-se um implante de 3,5mm de diâmetro por 9,5mm de altura (Ankylos[®], Dentsply) na área enxertada. Cerca de 8 meses um pilar de precisão foi instalado no implante como forma de dar suporte para uma prótese removível. Cinco anos após o enxerto ósseo e quatro após o implante, ambos ainda estavam firmemente no lugar e funcionando bem. Os autores concluíram que mesmo em pacientes que tomaram os bisfosfonatos por via oral durante um longo período de tempo, a regeneração é possível utilizando quantidades relativamente pequenas de osso autólogo em conjunto com proteína recombinante humana (rhBMP). Mais estudos são necessários para que novas técnicas de regeneração possam ser exploradas, mas neste caso destaca o grande potencial para a aplicação de BMPs em cirurgia oral.

Favia et al. (2015) relataram um caso de uma paciente de 66 anos de idade que foi diagnosticada com neoplasia de mama em 2005 e foi posteriormente tratada por quimioterapia, mastectomia e radioterapia. Além disso, devido a ocorrência de metástases ósseas ela se submeteu a 4 mg de zoledronato intravenoso, mensais, por 33 meses, de setembro de 2009 a junho de 2012. Em outubro de 2013, a paciente foi encaminhada para a unidade de odontoestomatologia da Universidade de Bari Itália por causa de uma necrose óssea em torno de 04 implantes dentários em mandíbula, associado à dor, supuração, e parestesia do nervo alveolar inferior direito. A história odontológica da paciente revelou que todos os implantes dentários tinham sido colocados em 2008, mais de 6 meses antes do

início da terapia com os bisfosfonatos, e apareceu radiologicamente bem osteointegrado no início da administração dos bisfosfonatos, indicando que a cirurgia para instalação dos implantes não foi desencadeadora da osteonecrose que a paciente foi acometida. Uma combinação de antibióticos Ceftriaxona (1g uma vez ao dia, intramuscular) e metronidazol (500mg duas vezes ao dia por via oral) foi administrada. Subseqüentemente foi realizado a ressecção cirúrgica do osso necrótico que consiste na ressecção parcial mandibular e remoção dos 04 implantes envolvidos. A profundidade de ressecção foi identificada por avaliação do sangramento do tecido ósseo residual a partir da utilização de motores pizoelétricos. Uma formulação de gel de hialuronato de sódio estéril e aminoácidos foram colocados dentro do defeito ósseo, permitindo a regeneração óssea mais rápida e cura no local cirúrgico. Como conclusão os autores salientam a importância de os cirurgiões serem prudentes quanto à instalação de implantes dentários em pacientes oncológicos com doença em estágio avançado e sempre considerar a possibilidade de além da osteonecrose desencadeada pelo uso dos bisfosfonatos a implantação de células metastáticas junto a estes implantes.

Para Ayora et al. (2015) a osteoporose afeta milhões de pacientes idosos, e as drogas anti-reabsorção tais como os bisfosfonatos representam a terapia de primeira escolha. Apesar dos benefícios relacionados com a utilização destes medicamentos, osteonecrose da mandíbula é uma complicação significativa num subgrupo de doentes tratados com estes fármacos.

Segundo Giovannacci et al. (2016) a cirurgia dento alveolar incluindo exodontias e instalação de implantes dentários é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose na mandíbula associado ao uso de bisfosfonatos. Conforme os autores, os dados confirmam que não só a inserção de implantes dentários é um fator de risco potencial para o desenvolvimento da osteonecrose, mas também a própria

presença do implante para o osso pode ser associada com esta doença, portanto, é necessário informar sobre o aumento do risco de osteonecrose mandibular também aos pacientes que já tem implantes osteointegrados e vão iniciar o tratamento com bisfosfonatos. O risco é mais baixo para os pacientes que receberam bisfosfonatos orais, mas existe e parece ser mais elevado se o implante está localizado nas áreas posteriores, se a duração do tratamento com bisfosfonatos é superior a três anos, e se o paciente está sob terapia com corticóides.

De acordo com Svejda et al. (2016) a osteonecrose mandibular associado ao uso de bisfosfonatos incluem o uso de glicorticóides, cirurgias ósseas na região de mandíbula e maxilar superior, má higiene oral, inflamação crônica, diabetes mellitus, dentaduras mal ajustadas, bem como outras drogas anti-angiogênicas. Para os autores a estratégia de prevenção da osteonecrose inclui a eliminação ou estabilização da doença por via oral antes do início da terapia com os medicamentos anti-reabsorção, bem como a manutenção de uma boa higiene oral. Os autores relatam que o melhor tratamento dos pacientes que fazem uso dos bisfosfonatos é a prevenção e um trabalho multidisciplinar entre médicos e dentistas.

3. Proposição

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os riscos da utilização dos bisfosfonatos concomitantemente a procedimentos cirúrgicos reabilitadores do sistema estomatognático procurando esclarecer aos cirurgiões dentistas a importância de saber a verdadeira indicação, contra-indicação, farmacocinética e farmacodinâmica deste medicamento, tão em pauta ultimamente, evidenciando cientificamente os riscos da utilização dos bisfosfonatos por nossos pacientes, juntamente com o relato de um caso clínico.

4. Artigo Científico

Artigo preparado segundo as Normas da Revista: ImplantNews

Osteonecrose em região de implantes dentários já osseointegrados: relato de caso

Carlos Alberto Medeiros Martins¹, Paola Rebelatto Alcântara², Rogéria Acedo Vieira³,
Fernando Vacilotto Gomes⁴

¹ Cirurgião-dentista. Especialista e Mestre em CTBMF pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, RS, Brasil (PUCRS).

² Cirurgiã-dentista. Especialista em Periodontia pela Associação Paulista de Cirurgiões-dentistas de Bauru/SP (APCD/BAURU), Especialista em Implantodontia pela Universidade Tuiuti do Paraná (UTPR) e Mestre em Implantodontia pelo Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO).

³ Cirurgiã-dentista. Especialista em Implantodontia pela Universidade Tuiuti do Paraná (UTPR) e Mestre em Implantodontia pelo Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO).

⁴ Cirurgião-dentista. Especialista em CTBMF pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, RS, Brasil (PUCRS), Especialista em Implantodontia (Ciodonto, RS, Brasil) e Mestre em Odontologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Serviço de CTBMF do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Sant'Ana do Livramento, RS, Brasil.

Autor Correspondente:

Carlos Alberto Medeiros Martins

Rua Frei Caneca 520/203

88025-000, Agronômica, Florianópolis, SC - Brasil

carlosmedeirosmartins@gmail.com

Resumo:

Com o aumento da expectativa de vida, cada vez mais pacientes objetivam a reabilitação do sistema estomatognático. A maioria deles necessita de um tratamento cirúrgico-protético, sobretudo por intermédio de implantes dentários osseointegráveis, porém, muitas vezes, fazem uso de uma infinidade de medicamentos tanto por tratamento de alguma patologia como pelo próprio avanço da idade. Um dos mais utilizados são os bisfosfonatos que vem sendo prescritos em larga escala na atualidade para prevenção de osteoporose e osteopenia, podendo estar relacionados com a ocorrência de Osteonecrose tanto em maxila quanto mandíbula, levando a perda de implantes e infecção crônica a nível ósseo. Assim sendo, o objetivo deste trabalho é realizar um relato de caso de uma paciente que apresentou Osteonecrose por uso de bisfosfonatos em implantes dentários já osseointegrados e o seu tratamento cirúrgico e protético reabilitador após o desenvolvimento da patologia.

Palavras-chave: Implantes Dentários; Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada à bisfosfonatos; Osteonecrose.

Introdução

Com o aumento da expectativa de vida, cada vez mais pacientes objetivam a reabilitação do sistema estomatognático¹. A maioria deles necessita de um tratamento cirúrgico-protético, sobretudo por intermédio de implantes dentários osseointegráveis, porém, muitas vezes, fazem uso de uma infinidade de medicamentos tanto por tratamento de alguma patologia como pelo próprio avanço da idade^{1,4}. Um dos medicamentos mais utilizados na atualidade para prevenção de uma série de patologias são os bisfosfonatos, estando relacionados com a ocorrência de Osteonecrose tanto em maxila quanto mandíbula, especialmente em pacientes acima de 60 anos^{4,6}.

Os bisfosfonatos têm sido utilizados amplamente no tratamento de metástases de neoplasia malignas ósseas e em doenças do metabolismo ósseo alterado como, por exemplo, Doença de Paget, Osteoporose pós-menopausa, e Osteopenia⁷⁻⁹. Recentemente, muitos relatos têm estabelecido uma relação entre lesões necróticas localizadas nos ossos do sistema estomatognático, associado ao uso da terapia crônica com bisfosfonatos^{7,9}. Atualmente, o que vem se buscando cada vez mais, é uma relação próxima dos Cirurgiões-dentistas com os Médicos que prescrevem este tipo de medicação, especialmente os Reumatologistas, os Ginecologistas, os Traumatologistas e os Oncologistas, objetivando associar o custo-benefício do seu uso contra o viés mais observado no meio odontológico, que é a Osteonecrose por uso de bisfosfonatos sobre os arcos maxilar e mandibular³.

As vias de administração mais utilizadas para uso dos bisfosfonatos são a oral e endovenosa, porém existe prescrição por via intramuscular, não sendo a de escolha^{3,5}. Sabe-se pois, que a indicação da via endovenosa apresenta eficiência mais breve, sobretudo em situações de tratamento de osteoporose severa e tratamento para alguns tipos de câncer^{10,11}. Da mesma forma, atingem os ossos gnáticos de forma mais eficiente,

umentando os riscos de Osteonecrose por uso de bisfosfonatos em maior percentual do que o uso por via oral⁸⁻⁹.

Atualmente, com a ocorrência da Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos, a literatura discute a possibilidade de prevenção e tratamento deste tipo de acometimento¹². A solicitação de exames laboratoriais contendo o CTX (interligadores c – terminais do colágeno tipo I) facilita a determinação de um protocolo para indicação de uma abordagem cirúrgica sobre os ossos maxilo-mandibulares, com uma diminuição dos riscos de necrose destes ossos¹². Todavia, ainda ele é utilizado como um dispositivo para avaliar a possibilidade da Osteonecrose, porém sem uma certeza absoluta da sua ocorrência ou não¹². O tratamento para casos de Osteonecrose variam conforme a sua gravidade, indo do estágio inicial de ocorrência onde utilizam-se colutórios bucais, até casos mais graves, onde se indica a intervenção cirúrgica para debridamento local associado ao uso sistêmico de antibioticoterapia^{12,14}.

Assim sendo, o objetivo deste trabalho é realizar um relato de caso de uma paciente que apresentou Osteonecrose por uso de bisfosfonatos em implantes dentários já osseointegrados e o seu tratamento cirúrgico e protético reabilitador após o desenvolvimento da patologia.

Relato de Caso

Anamnese

Paciente do sexo feminino, 76 anos, leucoderma, compareceu para consulta em consultório odontológico privado após encaminhamento devido a relatar sensibilidade em região de implantes em mandíbula, como também, um pouco de mobilidade nos mesmos. Durante a anamnese, a paciente relatou ser portadora de artrite reumatoide e osteoporose, fazendo tratamento e acompanhamento médico rotineiro há dois anos, referindo uso crônico de bisfosfonatos e corticoesteróides concomitantemente, ambas por via oral. A história dentária pregressa demonstrou que a paciente realizou 2 anos após o início do uso de bisfosfonatos, tratamento com implantes, recebendo um protocolo tipo Branemark nos arcos maxilar e mandibular. Relatou, também, que 6 meses após a finalização do tratamento com o Implantodontista dera início ao tratamento com bisfosfonatos por via endovenosa (Aclasta[®] ácido zoledrônico, Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça) e, então, desenvolvera perimplantite em implantes mandibulares, estando associado a Osteonecrose na mesma região.

O exame clínico revelou a presença de mobilidade de implantes mandibulares do lado esquerdo. Verificou-se a presença de osso necrótico na região com exposição do mesmo por presença de solução de continuidade no tecido gengival sob o protocolo Branemark inferior. Para tal, procedeu-se a remoção dos dois implantes do lado esquerdo na mandíbula e curetagem do osso necrótico. Sutureu-se em primeira intenção e durante um acompanhamento de 2 meses, não houve recidiva dos sintomas. Após dois anos deste tratamento, a paciente retornou com sintomatologia dolorosa em região de mento, exposição total do implante de linha média mandibular e presença de osso necrótico. Para

tal, realizou-se a remoção deste implante perdido, curetagem do osso necrótico, realização de retalho amplo e sutura em primeira intenção (FIGURA 1).



Figura 1: Aspecto pré-operatório mostrando protocolo branemark superior e inferior onde as próteses foram confeccionadas em acrílico. No arco mandibular pode-se notar já a ausência de 2 implantes que foram removidos previamente em virtude de exposição de osso necrótico e mobilidade dos mesmos. Verifica-se, pois, a exposição quase que total das espiras do implante da linha média com presença de osso necrótico *in loco*.

Na avaliação imaginológica da paciente, onde foi solicitado uma tomografia computadorizada cone beam (TCCB), pode-se evidenciar uma imagem sugestiva de fratura patológica mandibular, sem deslocamento, na região do implante medial à esquerda, exatamente onde havia clinicamente mais edema e dor (FIGURA 2 e 3). Ao raio-x panorâmico o osso tinha aspecto vítreo, sugerindo pouca vascularização e muito radiopaco, nas áreas próximas às exposições ósseas.

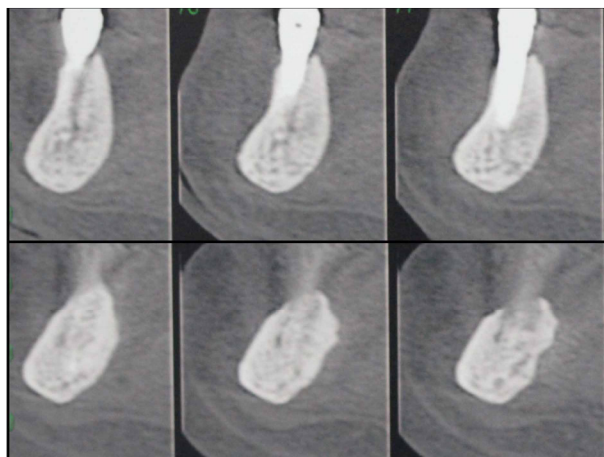


Figura 2: Apresentação dos cortes de tomografia computadorizada cone beam (TCCB) da mandíbula onde se pode evidenciar aspecto de osso com pouca vascularização e muito radiopaco, sobretudo nas áreas próximas às exposições ósseas. Verifica-se, também, presença de implante já osseointegrado do lado direito, mostrando a manutenção do tecido ósseo sem alterações evidentes.



Figura 3: Imagem da TCCB mandibular, exatamente sobre a região de linha média e brevemente a sua esquerda, onde se evidencia sugestão de fratura patológica mandibular, sem deslocamento, em rebordo alveolar em sua tábua óssea lingual. Estes cortes tomográficos ilustram o local exato onde a paciente referia experimentar sintomatologia dolorosa e a exposição óssea iniciou após 2 meses da remoção dos implantes do arco mandibular esquerdo.

Procedimentos Cirúrgicos

Após antissepsia da região peribucal com digluconato de clorexidina 0,2% e bochechos vigorosos durante um minuto com digluconato de clorexidina 0,12%, iniciou-se a anestesia local com Articaina 2% com epinefrina 1:100.000 de forma troncular sobre o

nervo dentário inferior do lado esquerdo, com terminais infiltrativa na corpo mandibular ipsi-lateral tanto no seu aspecto vestibular quanto lingual. Realizou-se um retalho angular e seu devido descolamento mucoperiostal a partir da região retromolar do lado esquerdo com relaxante mesial em linha média anterior, sobre o freio labial inferior. Após, procedeu-se a remoção do osso necrótico com vigorosa curetagem. Toda e qualquer espícula óssea foi removida por meio de utilização de lima cirúrgica e os implantes que apresentavam mobilidade foram prontamente retirados. Irrigação abundante com solução fisiológica 0,9% foi realizada e promoção de sangramento com pequenas perfurações no tecido ósseo fora realizado. A sutura foi feita por meio de pontos simples, com fio de poliglactina 910, sendo removida em um período de 21 dias. Como medicação pós-cirúrgica, foi prescrito amoxicilina 500mg + ácido clavulânico 125mg a cada 8 horas por 7 dias, nimesulida 100mg a cada 12 horas por 3 dias, paracetamol 750mg a cada 6 horas por 3 dias e bochechos de digluconato de clorexidina 0,12% a cada 12 horas por 7 dias, bem como cuidados na alimentação e repouso de suas atividades por um período de 72 horas. A revisão de 7, 14 e 60 dias mostraram adequada recuperação do paciente, como também, bom reparo dos tecidos envolvidos. Dois procedimentos cirúrgicos foram realizados respeitando-se exatamente o mesmo protocolo, sendo que no primeiro fora realizado a remoção de osso necrótico associado a dois implantes distais do hemi-arco mandibular do lado esquerdo e uma segunda cirurgia removendo o implante da linha média da mandíbula, com vigorosa curetagem de osso necrótico na região (FIGURA 4).



Figura 4: Resultado de saúde gengival após a remoção do implante da linha média mandibular com a concomitante remoção de tecido ósseo necrótico e debridamento dos tecidos moles, para fechamento da ferida em primeira intenção. Com a manutenção de apenas dois implantes no hemi-arco mandibular direito, confeccionou-se uma barra metálica fundida parafusada para instalação posterior de uma overdenture.

Oxigenoterapia Hiperbárica

Da mesma forma, foi indicado tratamento por meio de oxigenação hiperbárica buscando a promoção e neoformação de tecido ósseo, sobretudo, para que não ocorresse mais a exposição de osso. A paciente realizou as 20 sessões como recomendado, não havendo após 18 meses, recidiva da Osteonecrose por bisfosfonatos.

Confecção de nova prótese do tipo Overdenture em arco mandibular

No pré-tratamento a paciente apresentava prótese protocolo superior parafusada sobre seis implantes, como também, prótese protocolo inferior parafusada sobre 5 implantes, como descrito por P-I Branemark. Porém, após a perda de 3 implantes mandibulares, estes sendo 1 da linha média inferior e 2 do hemi-arco mandibular esquerdo, restaram apenas 2 implantes em mandíbula à direita. Dessa forma, após finalização do acompanhamento pós-operatório, uma moldagem fora realizada transferindo-se a posição dos dois implantes remanescentes, o que permitiu a confecção de uma barra metálica

parafusada sobre os mesmos e uma prótese removível do tipo *Overdenture* fora realizada, sendo estabilizada por meio de *clips* e *orings*, no seu aspecto muco-implantossuportado. Nos retornos para controle a paciente relatou conforto oclusal e satisfação estética com o resultado obtido (FIGURA 5).



Figura 5: Aspecto final da reabilitação bucal, com a realização de uma nova prótese protocolo superior parafusada em acrílico no arco maxilar e da overdenture inferior ocluindo adequadamente, garantindo conforto funcional e estético à paciente.

Discussão

A osteopenia, a osteoporose, a doença de paget e as metástases ósseas decorrentes de neoplasias malignas estão relacionadas de alguma forma com perturbação na função dos osteoclastos, sobretudo a alterações na remodelação óssea^{1,4}. A função e a atividade dos osteoblastos e dos osteócitos são modulados por hormônios, uma variedade de citocinas e tensão mecânica fisiológica^{3,6}. Em decorrência da idade, alterações nos níveis de atividade física e hormonais são detectadas levando a um aumento do número de células osteoclásticas, permitindo a reabsorção óssea, já que o volume de osteoblastos presentes realizando a neoformação óssea não superam a resposta dos osteoclastos, resultando formação de um esqueleto estruturalmente fraco e desorganizado^{3,5}. Portanto não é surpreendente que o uso de bisfosfonatos endovenosos tenham apresentado uma eficácia

na diminuição da lise óssea, pois interferem diretamente sobre as células osteoclásticas. Como um supressor potente da atividade de reabsorção óssea, os bisfosfonatos retardam o processo de remodelação e aumentam a densidade óssea mineral reduzindo, assim, o risco de fratura óssea em pacientes com osteoporose e osteopenia³.

Sugerem-se que sejam realizadas consultas preventivas ao uso dos bisfosfonatos no intuito de eliminar potenciais focos de infecção^{2,5,7,9}. Um criterioso exame extra e intrabucal deve ser realizado acompanhado de exame radiográfico completo ou tomográfico caso seja indicado^{7,9}. O paciente poderá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios, remoções cirúrgicas dentárias, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória de próteses dentárias evitarão vieses durante todo o percurso do tratamento por meio de bisfosfonatos, evitando, assim, a osteonecrose⁷⁻⁹. Cabe ao Cirurgião-dentista, independentemente de sua especialidade, a realização de uma anamnese criteriosa, buscando descobrir se o paciente realizou ou realiza atualmente uso crônico de bisfosfonatos, assim como, sua via de administração⁸. Todavia, caso o paciente estiver fazendo uso destes fármacos, os mesmos deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes⁸.

O tratamento para casos de Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos variam com a gravidade de sua ocorrência⁹. A Associação Americana de Cirurgia buco-maxilo-facial divide em 5 estágios de prevenção e tratamento para este tipo de patologia, assim classificados⁸: 1) pacientes com risco de desenvolvimento de Osteonecrose devido terem utilizado bisfosfonatos por via oral ou endovenosa que ainda não realizaram intervenções cirúrgicas a nível ósseo devem receber instrução sobre os riscos e contra-indicações de possíveis tratamentos em cavidade bucal; 2) Estágio Zero: sem evidências clínicas de necrose óssea, mas com achados clínicos, radiográficas e sintomáticos inespecíficos poderão fazer uso sistêmico de analgésicos ou antimicrobianos caso passem a desenvolver

sintomas; 3) Estágio 1: presença de tecido ósseo necrótico exposto ao meio bucal, presença de fistulação de origem óssea, porém assintomático e sem evidência de infecção ativa poderão realizar bochechos vigorosos com colutórios a base de antimicrobianos, acompanhamento clínico periódico e instrução quanto a possibilidade de interrupção do uso dos bisfosfonatos; 4) Estágio 2: presença de tecido ósseo necrótico exposto ao meio bucal, fistulação associada a processo infeccioso, sintomatologia dolorosa, eritema intrabucal na região de acometimento e supuração ativa ou não poderão ser tratados com bochechos vigorosos com colutórios a base de antimicrobianos, uso sistêmico de antibioticoterapia, controle da dor por meio de analgésicos e debridamento cirúrgico do tecido mole para diminuir a irritação e controlar o processo infeccioso mais superficial; 5) Estágio 3: presença de tecido ósseo necrótico exposto ao meio bucal, fistulação associada a processo infeccioso associado, sintomatologia dolorosa, eritema intrabucal na região de acometimento e supuração ativa (com a presença de necrose no osso alveolar, de fratura patológica, fistula extra-oral, comunicação bucosinusal ou envolvimento da região do ramo mandibular e/ou assoalho do seio maxilar) poderão ser tratados com bochechos vigorosos com colutórios a base de antimicrobianos, uso sistêmico de antibioticoterapia, controle da dor por meio de analgésicos e debridamento cirúrgico importante dos tecidos envolvidos no processo infeccioso e necrótico, buscando tratar as patologias associadas.

A literatura é clara quanto a possibilidade de prevenção a ocorrência de Osteonecrose induzida por bisfosfonatos e ainda mais quanto ao tratamento de pacientes que usaram esta medicação e necessitaram de uma intervenção nos ossos gnáticos, como por exemplo, a instalação de implantes osseointegráveis^{2,4-5,13-14}. Porém, como na ocorrência relatada neste caso clínico, não é clara a origem do aparecimento de necrose óssea próximo a implantes dentários que foram realizados muito antes do início da utilização dos bisfosfonatos e, após a indicação do uso destes medicamentos, deram-se

início a episódios de necrose óssea e perda de implantes, inviabilizando a finalização ou perdendo-se o tratamento que fora realizado²⁻⁵. Assim, uma linha de pesquisa pode ser abordada no sentido de investigar pacientes com reabilitações protéticas sustentadas por implantes dentários que iniciarão o uso de bisfosfonatos por via oral ou endovenosa, suas conseqüências e possibilidades de tratamento, pois ainda a literatura não sustenta tal resposta^{10-11,14}. No caso relatado, quando os episódios de necrose óssea iniciaram, imediatamente deu-se início a utilização de colutórios a base de antimicrobianos, tratamento sistêmico através de antibioticoterapia por via oral, debridação da área afetada com remoção do osso necrótico, como também, remoção dos implantes envolvidos que apresentavam mobilidade ou exposição importante de suas espiras¹⁰⁻¹⁴.

Conclusão

Os implantes já osseointegrados também estão sujeitos a osteonecrose após a administração de bisfosfonatos. O risco em potencial de osteonecrose necessita ser explicado aos pacientes, antes ou depois da instalação dos implantes, se o tratamento com bisfosfonatos estiver indicado. Desta maneira, antes de iniciar o tratamento para osteoporose, seria conveniente que o médico encaminhasse o paciente para uma avaliação odontológica.

Osteonecrosis in the region of post-osseointegration dental implants: a case report

Abstract:

With increasing life expectancy more and more patients aimed to rehabilitate the stomatognathic system. Most of them require a surgical-restorative treatment, especially

through osseointegrated dental implants, however often make regular use of a infinity of drugs both for treatment of a pathology as by own advancing age. One of the most used are the bisphosphonates that has been prescribed on a large scale nowadays for preventing osteoporosis or osteopenia, can be related to the occurrence of osteonecrosis both jaw leading to loss of implants and chronic bone infection level. Therefore, the aim of this work is a case report of a patient who developed osteonecrosis induced by bisphosphate use after dental implants osseointegration and its surgical treatment and prosthetic rehabilitation after the development of pathology.

Keywords: Dental Implants; Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw; Osteonecrosis.

Referências

1. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(4):790-96.
2. Ro C, Cooper O. Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11(1):45-51.
3. Ruggiero SL. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2011;1218:38-46.
4. Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robinson JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 131(3):321–26.
5. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davinson S, Dian L, Hanley DA, Kendler DL, Yuen CK, Lewiecki M. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(1):13-20.
6. Chaudhry AN, Ruggiero SL. Osteonecrosis and bisphosphonates in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2007;19(2):199-206.

7. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1479-91.
8. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2006; 136(12):1658-68.
9. Svejda B, Muschitz Ch, Gruber R, Brandtner Ch, Svejda Ch, Gasser RW, Santler G, Dimai HP. Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Wien Med Wochenschr* 2016 Feb;166(1-2):68-74.
10. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Piattelli A, Maiorano E. Metastatic Breast Cancer in Medication-Related Osteonecrosis Around Mandibular Implants. *Am J Case Rep* 2015 Sep 15;16:621-6.
11. Rahim I, Salt S, Heliotis M. Successful long-term mandibular reconstruction and rehabilitation using non-vascularised autologous bone graft and recombinant human BMP-7 with subsequent endosseous implant in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015 Nov;53(9):870-4.
12. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010 Oct;110(4):509-16.
13. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Greco Lucchina A, Bonanini M, Vescovi P. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg* 2016 May;27(3):697-701.
14. Ayora A F, Herion F, Rompen E, Reginster JY, Magremanne M, Lambert F. Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. *J Clin Periodontol* 2015 Feb;42(2):190-5.

Nós, os autores deste trabalho, não recebemos apoio financeiro para pesquisa dado por organizações que possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho. Nós, ou os membros de nossas famílias, não recebemos honorários de consultoria ou fomos pagos como avaliadores por organizações que possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho, não possuímos ações ou investimentos em organizações que também possam ter ganho ou perda com a publicação deste trabalho. Não recebemos honorários de apresentações vindos de organizações que com fins lucrativos possam ter ganho ou perda com a

publicação deste trabalho, não estamos empregados pela entidade comercial que patrocinou o estudo e também não possuímos patentes ou royalties, nem trabalhamos como testemunha especializada, ou realizamos atividades para uma entidade com interesse financeiro nesta área.

5. Referências

- 1 – Assael Leon A. Bisphosphonates and oral health: primer and an update for the practicing surgeon. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2011;23: 443-53.
- 2 – Ayora AF, Herion F, Rompen E, Reginster JY, Magremanne M, Lambert F. Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. *J Clin Periodontol.* 2015;42(2):190-5.
- 3 – Campos LM, Liphaut BL, Silva CA, Pereira RM. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatría.* 2003;79(6):481-8.
- 4 – Chaudhry AN, Ruggiero SL. Osteonecrosis and bisphosphonates in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2007;19(2):199-206.
- 5 – Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Piattelli A, Maiorano E. Metastatic breast cancer in medication-related osteonecrosis around mandibular implants. *Am J Case Rep.* 2015;15;16:621-6.
- 6 - Ferreira Junior CD, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos na odontologia. *Revista Periodontia.* 2007;17(4):24-30.
- 7 – Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Oct;110(4):509-16.
- 8 – Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Greco Lucchina A, Bonanini M, Vescovi P. Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? *J Craniofac Surg.* 2016;27(3):697-701.
- 9 – Gottardo VD, Menuci A, Padovan LEM, Saraiva PP, Duarte MAH, Matsumoto MA ET al. Influência do alendronato de sódio nas células ósseas durante o reparo de enxerto ósseo particulado: modelo de calvária em coelhos. *Implant News.* 2014;11: 119-24.
- 10 – Hughes DE, MacDonald BR, Russel RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *Clin Invest.* 1989;83(6): 1930-35.
- 11 – Hughes DE, Wrigth KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995;10: 1478-87.
- 12 – Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate – Associated Osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-91.
- 13 – Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010a;68(4):790-6.

- 14 – Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010b;68(9):2241-7.
- 15 – McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davinson S, Dian L et al. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *The American Journal of Medicine.* 2013;126(1):13-20.
- 16 – Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants.* 2009;20(suppl 4):87-95.
- 17 – Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2006;136(12):1658-68.
- 18 – Rahim I, Salt S, Heliotis M. Successful long-term mandibular reconstruction and rehabilitation using non-vascularised autologous bone graft and recombinant human BMP-with subsequent endosseous implant in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(9):870-4.
- 19 – Ro C, Cooper O. Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(1):45-51.
- 20 – Ruggiero SL. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011;1218:38-46.
- 21 – Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robinson JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 131:321–6.
- 22- Svejda B, Muschitz Ch, Gruber R, Brandtner Ch, Svejda Ch, Gasser RW, Santler G, Dimai HP. Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Wien Med Wochenschr* 2016 Feb;166(1-2):68-74.
- 23 – Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. *J Oral Implantol.* 2011;37(3):335-46.

6. Anexo

Normas da Revista Implantnews: <http://www.implantnews.com.br/normas.asp>.