

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Luan Sabino de Paula Silva

**Implantes dentários em pacientes sob terapêutica com
bisfosfonatos: precauções, riscos e mitos**

Juiz de Fora

2023

LUAN SABINO DE PAULA SILVA

**Implantes dentários em pacientes sob terapêutica com
bisfosfonatos: precauções, riscos e mitos**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Salles Sotto Maior

Juiz de Fora

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Silva, Luan Sabino de Paula.

Implantes dentários em pacientes sob terapêutica com bisfosfonatos : precauções, riscos e mitos / Luan Sabino de Paula Silva. -- 2023.

35 p. : il.

Orientador: Bruno Salles Sotto Maior

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia, 2023.

1. Implantes dentários. 2. Bisfosfonatos. 3. Reabilitação Oral. 4. Osteonecrose. I. Maior, Bruno Salles Sotto, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
REITORIA - FACODONTO - Coordenação do Curso de Odontologia

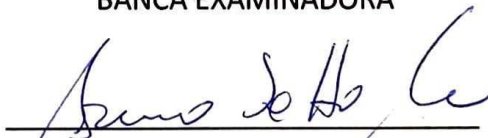
LUAN SABINO DE PAULA SILVA

**Implantes dentários em pacientes sob terapêutica com bisfosfonatos:
precauções, riscos e mitos**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Aprovado em 09 de março de 2023.


BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Bruno Salles Sotto Maior
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof^ª. Dr^ª. Pamela Souza Almeida Silva Gerhein
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Evandro de Toledo Lourenço Júnior
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico esse trabalho aos meus pais
Isabel e Antônio, por sempre me apoiarem e por
acreditarem nos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus**, por me conduzir e ser meu guia.

Aos meus pais **Isabel e Antonio**, por lutarem junto comigo e serem a maior motivação.

Aos meus irmãos **Franciele e Mateus** e meu cunhado **Clayton**, pelos conselhos e por me ajudarem nos momentos de fraqueza.

A minha prima **Brenda**, pela companhia em Juiz de Fora e cumplicidade.

Aos meus avós maternos **Silvio e Teresa** (*in memoriam*), por minha criação e valores.

Aos meus avós paternos **João e Maria** (*in memoriam*) e meus **familiares**, por toda a força e carinho.

Aos meus féis amigos e colegas de curso **Marcelle, Pamela, Matheus, Jéssica, Ricardo, Larissa, Júlia, Sofia e Bianca** por estarem comigo na caminhada e termos realizado esse sonho conjunto.

Aos meus amigos **Henrique, Patrícia, Isabela e Milena**, por toda a amizade que fortalece e acalenta.

Aos meus queridos **Rosa, Maria das Graças, Thiago Guimarães, Regina, Ítalo e Denise**, por me apoiarem nesse sonho.

Aos **professores**, pelos ensinamentos oferecidos.

A **Universidade Federal de Juiz de Fora e a Faculdade de Odontologia**, por terem me oferecido um ensino público, gratuito e de qualidade.

A todos os **funcionários e colaboradores** da **FO-UFJF**.

A **Universidade do Porto**, pelo intercâmbio e por ter aberto meus caminhos para a Medicina Dentária em Portugal.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.” CARL JUNG

RESUMO

A odontologia avançou grandemente nos últimos anos, sendo que através do avanço da reabilitação oral, foi possível a colocação de implantes. Algumas classes medicamentosas podem ter interação direta com o tecido ósseo e conseqüentemente afetar o tratamento odontológico, principalmente em reabilitações orais com implantes. Os bisfosfonatos (BFs) são uma classe de fármacos prescritos para pacientes com doenças com reabsorções ósseas. O objetivo desse trabalho foi revisar a literatura científica sobre o uso de bisfosfonatos e seus possíveis efeitos adversos, com a finalidade de prever interações indesejadas e prevenir riscos. Foi realizado uma busca de artigos, utilizando a base de dados da Scielo, BIREME e PubMed, no período dos últimos 15 anos. A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (OMAB) é um efeito adverso que se caracteriza pela não cicatrização do osso exposto na região mandibular e sua origem é multifatorial, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes acometidos. O uso de implantes nos pacientes que foram submetidos a terapia com bisfosfonatos não se chega ao consenso de uma proibição, a maioria das contraindicações são em pacientes que estejam em tratamento oncológico e que fazem o uso dos bisfosfonatos endovenosos. Os profissionais devem estar atentos aos diversos medicamentos presentes no mercado e estarem ciente dos fatores que podem contribuir para o surgimento das osteonecroses, sendo necessária uma análise integral de seus pacientes e um total acompanhamento junto dos profissionais da medicina sob possíveis suspensões dos medicamentos que poderiam ou não favorecer as reabilitações.

Palavras-chave: *Implantes dentários. Bisfosfonatos. Reabilitação Oral. Osteonecrose.*

ABSTRACT

Dentistry has advanced severely in recent years, through the advancement of oral rehabilitation it has been possible to place implants. Some drug classes may have a direct interaction with bone tissue and consequently affect dental treatment, especially in oral rehabilitation carried out with implants. Bisphosphonates (BFs) are a class of drugs prescribed for patients with bone resorptive diseases. The objective of this work was to review the scientific literature on the use of bisphosphonates and their possible adverse effects, with the aim of predicting unwanted interactions and preventing risks. A search for articles was carried out using the Scielo, BIREME and PubMed databases in the last 15 years. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates (BIONJ) is an adverse effect that is characterized by non-healing of exposed bone in the mandibular region and its origin is multifactorial, compromising the quality of life of affected patients. The use of implants in patients who underwent therapy with bisphosphonates does not reach the consensus of a prohibition, most of the contraindications are in patients who are undergoing cancer treatment and who make use of intravenous bisphosphonates. Professionals should be aware of the different medications on the market and be aware of the factors that can contribute to the onset of osteonecrosis, requiring a comprehensive analysis of their patients and complete follow-up with medical professionals regarding possible suspensions of medication that could favor the rehabilitations.

Keywords: *Dental implants. Bisphosphonates. Oral Rehabilitation. Osteonecrosis.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
Scielo	Scientific Electronic Library Online
Bireme	Biblioteca Regional de Medicina
PubMed	Serviço da U. S. National Library of Medicine
BFs	Bisfosfonatos
BFs IV	Bisfosfonatos Intravenosos
OMAB	Osteonecrose dos maxilares associados ao uso de bisfosfonatos
ARONJ	Osteonecrose dos maxilares induzida por agentes antirreabsortivos
BRONJ	Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos
AAOMS	Associação Americana de Cirurgiões Maxilofaciais e Orais
PRP	Plasma rico em plaquetas
PRF	Plasma rico em Fibrina

LISTA DE SÍMBOLOS

% Percentual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 PROPOSIÇÃO.....	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 REVISÃO DE LITERATURA	17
4.1 REABILITAÇÃO ORAL E IMPLANTES DENTÁRIOS	17
4.2 OSSEOINTEGRAÇÃO.....	18
4.3 OS BISFOSFONATOS.....	19
4.4 OSTEONECROSE INDUZIDA POR BISFOSFONATOS	22
5 DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

A odontologia avançou grandemente nos últimos anos, sendo que através do avanço da reabilitação oral, foi possível a colocação de implantes dos mais diversos biomateriais e propostas diferentes. Contudo, antes de um procedimento cirúrgico adequado, faz-se necessário ouvir e conhecer o paciente em uma anamnese completa para se prevenir possíveis complicações durante ou após o tratamento. Nesse contexto, algumas classes medicamentosas podem ter interação direta com o tecido ósseo e, conseqüentemente, afetar o tratamento odontológico, principalmente em reabilitações orais com implantes.

Os bisfosfonatos (BFs) são uma classe de fármacos prescritos para pacientes com doenças associadas a reabsorções ósseas, tais como osteoporose pós-menopausa, hipercalcemia maligna, neoplasias malignas com metástase óssea e mieloma múltiplo. Estes fármacos afetam o metabolismo ósseo e sua prescrição deve ser cautelosa e apenas em pacientes com injúrias específicas (IZQUIERDO; OLIVEIRA; WEBER, 2011).

Os BFs são prescritos por contribuírem no processo de redução das complicações ósseas pois alteram os mecanismos de remodelação e reabsorção, desenvolvendo uma ação terapêutica. Apesar dos benefícios, os efeitos adversos conhecidos foram descobertos, sendo as primeiras alegações consideradas complicações associadas à esofagite e à mialgia (BROZOSKI, *et al.* 2012).

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (OMAB) é um efeito adverso que se caracteriza pela não cicatrização do osso exposto na região mandibular e/ou maxilar e sua origem é multifatorial, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes acometidos (MORAG *et al.*, 2009).

A osseointegração foi conceituada por Branemark como a fusão entre um implante dentário e o tecido ósseo, como uma conexão direta sob função, que garantiu o avanço da reabilitação protética com implantes devido sua boa previsibilidade (ELIAS, C.N..2013).

Diversos fatores devem ser considerados para o sucesso da aplicação de implantes nos pacientes, sendo estes, capacidade funcional, mobilidade, ausência de dor e saúde da mucosa perimplantar, além da satisfação do paciente ser levada em consideração por alguns autores (LUCAS *et al.*, 2013).

É necessário salientar que a aplicação de implantes em pacientes deve ser acompanhada de uma completa anamnese e histórico, a fim de evitar que possíveis complicações possam surgir no decorrer dos tratamentos. Seria o uso de bisfosfonatos um fator preocupante para a reabilitação oral de pacientes com implantes dentários? Quais riscos podemos considerar e quais podemos descartar na reabilitação oral destes pacientes?

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo desse trabalho foi revisar a literatura científica sobre o uso de bisfosfonatos e seus possíveis efeitos adversos associados com a osseointegração e reabilitação oral de pacientes submetidos a implantes dentários, com a finalidade de prever interações indesejadas e prevenir riscos, salientando uma maneira de obter um melhor prognóstico dos pacientes que precisam ser submetidos a reabilitação oral e fazem ou já fizeram o uso destes medicamentos.

3 METODOLOGIA

Uma revisão narrativa da literatura científica foi estabelecida com o intuito de recolher informações que permitissem um conhecimento prévio a respeito do problema a ser abordado e para o qual se procura uma resposta. Foi realizada busca da literatura científica publicada nos últimos 15 anos, de 2008 a 2023, visando uma coleta de dados atuais acerca do tema. Foram utilizados nesta pesquisa periódicos indexados nas bases de dados eletrônicas: Scielo, BIREME e PubMed.

Como estratégias de busca, as palavras-chaves utilizadas foram “Implantes dentários”, “Bisfosfonatos”, “Osseointegração”, “Osteonecrose” e “Reabilitação-Oral”. Em inglês os descritores foram “Dental implants”, “Bisphosphonates”, “Osseointegration”, “Osteonecrosis” e “Oral-Rehabilitation”. As palavras-chaves foram adequadas ao DECS.

Os artigos foram pré-selecionados a partir da leitura do resumo disponível nas bases de dados com dados referentes a reabilitação oral de pacientes com implantes dentários em pacientes sob o uso de bisfosfonatos. Foram incluídas no estudo as publicações com texto em português, inglês e espanhol. Foram excluídos do trabalho os artigos aos quais não se teve acesso ao texto completo e os que tinham sua publicação aquém do limite de tempo proposto neste estudo.

Na etapa posterior, foi realizada a busca dos textos completos e fez-se inicialmente uma leitura rápida e exploratória com a finalidade de verificar sua adequação ao tema da pesquisa, ao final, foram incluídos 32 artigos nesta revisão. Em seguida, os textos foram submetidos à leitura integral e a partir do material lido, foram realizados resumos e fichamentos, de forma a permitir as anotações das informações principais e dos dados potencialmente relevantes para cumprir os objetivos propostos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 REABILITAÇÃO ORAL E IMPLANTES DENTÁRIOS

Atualmente, mesmo com o grande avanço das tecnologias na promoção da educação e da saúde, o edentulismo ainda se faz presente em 7.6% da população mundial, com a reabilitação oral os pacientes tem cada vez buscado formas de melhorar a aparência, função dos dentes perdidos, além de restabelecer a fonética e estética. Existem diversas maneiras de reabilitação desde próteses parciais e totais, fixas ou removíveis, as próteses sustentadas por implantes, que melhoram a retenção e o conforto dos pacientes. A implantodontia é a área da odontologia que compreende a reabilitação destes pacientes, o implante dentário é um componente cirúrgico, constituídos de matérias biocompatíveis, que quando implantados na maxila ou mandíbula, fazem a interface com o osso para sustentar a coroa ou a prótese (REBELO, 2022).

Segundo Landi *et. al* (2021) a reabilitação oral total ou parcial com implantes osseointegráveis tem sido uma solução de tratamento bem sucedida nos últimos anos, tendo os implantes suas indicações e contraindicações específicas. A etiologia das falhas dos implantes pode ser multifatorial, desde fatores no planejamento cirúrgico e do pós operatório, mas principalmente pode ser afetado por fatores sistêmicos do paciente ou até mesmo pelos medicamentos que o mesmo utilizar. Assim, cabe ao profissional conhecer os fatores que possam causar estas complicações. As tais complicações do tratamento reabilitador com implantes podem estar relacionadas ao paciente e suas condições médicas, além dos hábitos sociais e parafuncionais, habilidade técnica e conhecimento insuficientes do profissional e a falta de relacionamento interdisciplinar, além do perfil de cooperação dos pacientes no pós cirúrgico.

4.2 OSSEOINTEGRAÇÃO

Atualmente, a utilização de implantes dentários como base para elementos protéticos vem cercada de seguranças e previsibilidade, desde o surgimento do princípio da osseointegração conceituado por Branemark, como uma conexão direta entre implante e osso sob carga funcional. A osseointegração é semelhante a cicatrização óssea, porém sofre modificação pela presença do implante, pelas injúrias advindas da frisão e pela considerável estabilidade de fixação. Devemos considerar este processo dinâmico pois percorre desde a formação óssea até a manutenção do osso perimplantar (LUCAS *et al.*, 2013).

Elias, (2013) cita alguns fatores que podem influenciar o processo de osseointegração e os classifica em fatores locais e sistêmicos, fatores advindos do implante (carga, superfície e desenho) e fatores associados às condições cirúrgicas iatrogênicas, além destes, considera a obtenção da estabilidade primária como fundamental para a osseointegração. Esta dependerá sempre do material utilizado no implante, tipo de osso, superfície do implante, cuidado do paciente, técnica cirúrgica e desenho da prótese.

Podemos destacar como fatores locais a qualidade óssea, irrigação sanguínea e até mesmo a higienização bucal do paciente pois são fatores ligados a higienização bucal. Nos fatores associados aos implantes, podemos destacar sua geometria, pois a forma destes, como sua superfície e material, tem correspondência direta com a chance de sucesso do tratamento reabilitador. Nos fatores considerados sistêmicos podemos considerar radioterapia da cabeça e pescoço, uso de drogas, tabagismo, doença periodontal, diabetes e doenças e deformidades ósseas, este último pode ter associação com a terapêutica utilizada pelo paciente para o tratamento dos sintomas (LUCAS *et al.*, 2013).

Bornstein e colaboradores (2009) denominam a osteoporose como um decréscimo de massa e densidade do osso, que está diretamente relacionada com a incidência ou risco de fraturas, embora as perdas ósseas que contribuem para as fraturas de maxilares seja considerada limitada, o mais aconselhável é a análise da qualidade do osso a nível local com auxílio de exames de diagnóstico em imagem.

Os cirurgiões-dentistas devem ter maior atenção aos pacientes com osteoporose e outras deformidades ósseas devido ao possível uso de bisfosfonatos, estes medicamentos irão agir na atividade dos osteoclastos no processo conhecido como remodelação óssea, sendo associados ao surgimento da osteonecrose maxilo-mandibular, sendo o tempo do tratamento e a via de administração fatores fundamentais de observação para a escolha da intervenção adequada. Há uma atuação de fatores isolados e conjunta que podem favorecer ou prejudicar a osseointegração, caberá ao profissional clínico um olhar atento às características, principalmente ligadas aos fatores sistêmicos, que podem ser desfavoráveis a aplicação dos implantes dentários (LUCAS *et al.*, 2013).

4.3 OS BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos derivados do pirofosfato inorgânico, um inibidor endógeno do processo de calcificação dos tecidos moles e regulador do processo de mineralização óssea, os BFs são geralmente utilizados para tratar doenças associadas à reabsorção óssea. Surgiram em meados do século XIX, quando foram quimicamente sintetizados para o tratamento de diversas doenças, sendo descobertos por médicos que realizam ensaios *in vitro* com fluidos corporais (MENDES, 2017).

São classificados em duas classes de acordo com seu mecanismo de ação em nitrogenados e não nitrogenados, com diferentes vias de administração e atuação. Os não nitrogenados também são chamados os de primeira geração sendo eles etidronato, clorodronato e tiludronato. Os nitrogenados são conhecidos como segunda geração e se dividem em dois grupos, alquilamino (alendronato, pamidronato, neridronato, bandronato e olpadronato) e nos BFs heterocíclicos (zoledronato e risedronato) sendo considerados por alguns, como os de terceira geração (MENDES, 2017). A tabela 1 apresenta características de alguns BFs disponíveis no mercado. Os BFs têm uma meia-vida de circulação considerada bastante curta, entre 30 minutos à 2 horas e 16 minutos, entretanto incorporados ao tecido ósseo podem persistir por um período de até 10 anos (SALDANHA *et al.*, 2012).

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

Tabela 1. Característica de alguns bisfosfonatos disponíveis no mercado (Fonte: Adaptado de FERREIRA JÚNIOR et al. 2007)

Cremers e Papapoulos (2011) relatam que as vias de administração dos BFs pode ser via oral ou intravenosa, sendo excretados via renal quando administrados intravenosamente. Quando utilizados por via oral a absorção ocorre no trato gastrointestinal, sendo distribuídos via corrente sanguínea em direção aos ossos, devido à alta afinidade entre os compostos farmacológicos ativos e os cristais de hidroxiapatita.

Os BFs permanecem pouco tempo na circulação, após serem retirados aderem ao osso, sítio onde ocorre alta atividade osteoclástica, sendo que as duas classes citadas destes medicamentos se ligam aos osteoclastos e terão diferenciação apenas na forma de condução dos osteoclastos à morte (Figura 1). Os não nitrogenados promovem o processo de apoptose dos osteoclastos e os nitrogenados afetam uma enzima alterando a via metabólica destes (MENDES, 2017).

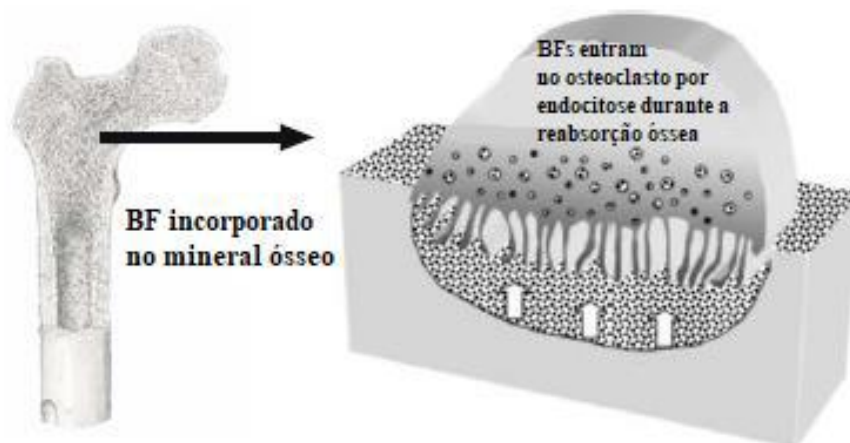


Figura 1. Incorporação do BF no osteoclasto (Fonte: Adaptado de Russell et al., 2008).

Os BFs são utilizados nas doenças metabólicas ósseas, sendo os de administração oral com indicações mais frequentes para a osteoporose, osteogênese imperfeita, doença de Paget. Também tem ampla aplicação nos tratamentos ósseos associados a malignidade, onde podemos destacar o mieloma múltiplo, cânceres metastizados e no carcinoma de células renais. Os Bisfosfonatos Intravenosos (BFF IV) são utilizados por estes pacientes oncológicos que geralmente apresentam hipercalcemia maligna ou metástases ósseas (LOURAÇO, 2012).

Segundo Fuggle *et al.* (2022) novas formulações dos bisfosfonatos estão em constante desenvolvimento, as mais recentes, formulações como o alendronato e risedronato, superam as complexidades da administração. Ambas formulações têm o potencial de melhorar a adesão, reduzindo o potencial de fraturas dos seus usuários e do surgimento de efeitos adverso gastrointestinais, porém essas drogas seguem em farmacovigilância.

Nas últimas décadas foram relatados e identificados diversos efeitos adversos que podem estar relacionados com o uso dos BFs, se dividindo em reações que não afetam o esqueleto: toxicidade renal, hipocalcemia, intolerância gastrointestinal e transtornos oculares e as que afetam o esqueleto: a OMAB, o comprometimento da cicatrização de fraturas e fraturas do fêmur. Estudos nesta área ainda são necessários e o uso desses medicamentos seguem em constante vigilância farmacológica com o objetivo de avaliar com maior acurácia os riscos e benefícios para os doentes (MENDES, 2017).

4.4 OSTEONECROSE INDUZIDA POR BISFOSFONATOS

A Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (OMAB) e sua relação com o uso prolongado de bisfosfonatos vem sendo estudada nos últimos anos como um efeito adverso significativo. Podemos definir essa condição como a exposição de osso necrótico em região de maxila ou mandíbula ou osso que pode ser observado através de uma fístula, seja ela intra ou extraoral, com uma duração mínima de oitos semanas, desde que o paciente faça ou já tenha feito uso de BFs e não tenha sido submetido a tratamentos de radioterapia de cabeça e pescoço e nem possuam lesão metastática local. Fatores sistêmicos também parecem influenciar o surgimento da osteonecrose, além da dose e o tempo de tratamento do paciente com o medicamento. (SANTOS; CAMPOS SOBRINHO, 2020).

Os fatores que podem levar aos maxilares serem um local de considerável ocorrência das osteonecroses, são o meio contaminado, a constância do trauma e o revestimento mucoso delgado (BARBIERI et al., 2021).

A prevalência de osteonecrose associada ao tratamento com bisfosfonatos é de 0,019%, ou seja, 1.9 casos para cada 10.000 pacientes. Estima-se que a incidência em tratamentos prolongados com zoledronato, chega a 1% e quanto ao alendronato, via oral, seja em torno de 0,1%, podendo aumentar para 0,21% quando este tratamento se estende por mais de 4 anos (SOUSA et al., 2018).

Ruggiero *et al.* (2014) destacam que desde 2014 a Associação Americana de Cirurgiões Maxilofaciais e Orais (AAOMS) adotou a nomenclatura “osteonecrose dos maxilares induzida por agentes antirreabsortivos (ARONJ) para englobar novos casos de osteonecroses que estejam associados a outros grupos de medicamentos, a associação denomina a osteonecrose dos maxilares induzidas exclusivamente por bisfosfonatos como BRONJ. A AAOMS considera a principal hipótese para o surgimento das osteonecroses maxilares serem induzidas por bisfosfonatos, pois estes medicamentos inibem a remodelação óssea osteoclástica e inibição da reabsorção, além de considerar que a presença de infecções, inflamações e a inibição da angiogênese possam influenciar este processo.

Pacientes que fazem ou fizeram terapia com BF's por via intravenosa apresentam maior probabilidade do desenvolvimento de ARONJ e perda dos implantes dentários em comparação aos usuários da terapia oral. Para o surgimento da BRONJ existem diversos fatores de risco que podem favorecer tal condição, como distúrbios de coagulação, quimioterapia, anemia, corticosteroides, inibidores da coagulação sanguínea e uma saúde oral precária. Os autores consideram os ossos maxilo-mandibulares suscetíveis pois sofrem os traumas da mastigação e em alguns casos com traumas advindos da presença de próteses, além da infecção por microrganismos presentes do meio bucal, fatores esses que necessitam de uma remodelação óssea e que os pacientes submetidos não podem fisiologicamente corresponder (REBELO, 2022).

Vários relatos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, apresenta predileção na mandíbula. A ação do bisfosfonato é fortalecer a matriz óssea, tornando-a mais resistente às fraturas. Porém, a formação excessiva de osso cortical faz com que a mandíbula fique com pouca nutrição via osso medular. Então a única fonte de nutrição do osso cortical é fornecida pelo periósteo. Com pouca ou sem fonte de nutrição após um procedimento cirúrgico, o osso tende a necrosar (RUGGIERO *apud* FERNANDES 2017).

A osteonecrose dos maxilares pode ser classificada em diversos estágios que ajudam no diagnóstico da doença (Tabela 2). Segundo Santos e Sobrinho (2020) o tratamento ainda divide opiniões, sendo ideal focar na manutenção da saúde oral do paciente e o alívio dos sintomas como primeira intervenção, além disso promover terapia com antibióticos locais e uso de colutórios orais antibacterianos, além de intervenções cirúrgicas e tratamentos experimentais.

Estágios:	Características clínicas:
Paciente de risco	Assintomáticos, porém tratamento com BF's orais ou intravenosos.
Estágio 0	Não apresentam osso necrótico, mas apresentam um ou mais sintomas não específicos, como por exemplo: Dor de dente sem causa odontogênica; Osso dolorido na região da mandíbula que irradia para a ATM; Perda dentária não associada à Doença Periodontal crônica; Fístula periodontal ou periapical não associada à necrose pulpar causada por cáries, traumas ou restaurações; Reabsorção óssea não atribuída à doença periodontal.
Estágio 1	Osso necrótico exposto em pacientes que não apresentam evidências clínicas de infecção.
Estágio 2.	Osso necrótico exposto em pacientes com dor e evidências clínicas de infecção.
Estágio 3	Osso necrótico exposto em pacientes com dor, infecção e presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: Osso necrótico exposto que se estende além da região alveolar resultando em fratura patológica; Fístula extraoral; Comunicação oroantral ou oronasal; Osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio.

Tabela 2. – Caracterização da BRONJ por estágios (Fonte: AAOMS, 2014)

Souza e Batista (2022) reafirmam as intervenções cirúrgicas para o tratamento das osteonecroses permanecem muito limitadas pois o osso afetado tem pouca capacidade de cicatrização, o desbridamento cirúrgico geralmente será usado em pacientes em estágio III.

Referente ao tratamento das lesões de osteonecrose, observa-se bons resultados quando se utiliza a laserterapia combinada com alguns procedimentos cirúrgicos. Também foi verificada utilizações de mediadores celulares como o plasma rico em plaquetas (PRP) e o plasma rico em Fibrinas (PRF), associados com antibiótico terapia e desbridamento cirúrgico e ainda há na literatura, recentemente, tratamentos com hormônios (SALES E CONCEIÇÃO, 2020).

O Exame CTX sérico, um teste de marcadores de remodelação, pode contribuir no diagnóstico e na decisão terapêutica em pacientes com potencial desenvolvimento da OMAB que usam BFs, sendo também utilizados para o acompanhamento do tratamento (FERREIRA; BARBOSA, 2016).

5 DISCUSSÃO

Gonçalves *et al.* (2020) destacam positivamente que a colocação segura de implantes em pacientes sob o uso de bisfosfonatos pode chegar a 99,22% e que os fatores locais associados podem contribuir para o aumento do insucesso. Muitos fatores devem ser considerados no planejamento da colocação de implantes, principalmente a qualidade e a quantidade de osso disponível na região a ser implantada. Pacientes com uso de BFs orais por menos de 3 anos sem a presença de outros fatores de riscos, podem ser operados. Por outro lado, pacientes que tomam o medicamento há mais de 3 anos recomenda-se uma pausa no tratamento, sob supervisão médica, por pelo menos dois meses antes do procedimento cirúrgico até a cicatrização óssea. Já pacientes oncológicos ou com uso dos BFs IV não devem ser operados de imediato.

Em um estudo realizado por Kwon *et al.* (2014) com pacientes submetidos a implantes dentários que faziam terapia com BFs orais aonde tiveram sucesso com uma osseointegração bem sucedida, em alguns pacientes a osteonecrose só surgiu 35 meses após a colocação dos implantes, entretanto foram observados que a destruição ocorreu apenas no tecido ósseo circundante aos implantes, mantendo a osseointegração. Esta perda óssea estaria relacionada com as forças oclusais inadequadas e doenças de etiologia periodontal pré-existent.

Fernandes *et al.* (2017) destacam a fraca evidência científica que pode levar a resultados inconclusivos. Reafirma que cabe ao cirurgião-dentista a tomada de decisões com uma verificação mais integral de seus pacientes com foco na sua condição sistêmica, fatores genéticos, anatomia dos maxilares, tempo de uso do medicamento e via de administração, capacidade de reparação óssea. Estes fatores podem levar ou não pela decisão do procedimento de instalação de implantes, pois estão associados com ao potencial de surgimento da osteonecrose mediada pelo uso dos bisfosfonatos.

Segundo Ferreira *et. al* (2022) muito tem se discutido sobre os benefícios da suspensão temporária da droga por um período, conhecido como “drug holiday” ou

feriado da droga, em tradução literal. Essa suspensão do uso dos BFs promoveria uma regeneração dos osteoclastos com efetiva melhora da renovação óssea. Existem estudos de mediadores bioquímicos que analisam melhora tecidual após a interrupção do medicamento, mas não há um consenso sobre o intervalo adequado e somente com o aval do médico responsável pelo paciente para determinar se os possíveis riscos da interrupção valem a necessidade da intervenção.

Conforme Coléte et al. (2019) a aplicabilidade do “drug holiday” é bem controversa, embora no ponto de vista teórico seja esperado uma normalização do turnover ósseo e da função osteoclástica contribuindo para o aumento dos marcadores para o remodelamento ósseo, mas na prática os ossos gnáticos irão sofrer remodelamentos e traumas constantes, associados principalmente a sua função mastigatória, não prevenindo a osteonecrose.

Para Bispo (2013) a dificuldade no tratamento das osteonecroses maxilo-mandibulares fazem com que a prevenção seja o ponto crucial dos pacientes que usam BFs. O implantodontista deve atuar junto do médico, ser crítico e formador de opinião quanto aos riscos, embora reduzidos, porém reais das complicações associadas ao uso destes medicamentos que potencializam possíveis complicações e focar no acompanhamento como forma de atingir uma longevidade das reabilitações com implantes.

Estudos futuros com alto nível de evidências científicas e com grandes amostras de pacientes acompanhados são necessários para avaliar com clareza a influência da administração de BFs em pacientes submetidos a implantes dentários e avaliar sua relação com a osseointegração (MORENO-SÁNCHEZ *et al.*, 2016).

Chadha *et al.* (2013), em uma revisão sistemática, compararam grupos de pacientes para verificar a associação dos implantes dentários com o uso dos bisfosfonatos. No grupo 1 comparavam pacientes sem história de uso de BFs e pacientes com histórico de uso, oral ou intravenoso, para verificar se eram aptos a reabilitação oral com implantes e aptos para a osseointegração. No grupo 2 compararam pacientes sem histórico de uso dos BFs com pacientes com uso da droga, oral ou intravenosa, associando o risco de desenvolver osteonecrose após a

colocação dos implantes. Como resultados, observaram uma existência não significativa de osteonecrose e não observaram falhas na osseointegração e na funcionalidade dos implantes considerando-os bem realizados.

Sales e Conceição (2020) observam que os procedimentos de implantodontia estariam contraindicados apenas em pacientes que fazem o uso dos BF IV, que são de administração intravenosa (Figura 2). Nos pacientes que tomam o medicamento oral é importante avaliar a real necessidade do procedimento e, principalmente, se há fatores de risco concomitantes, além do tempo de uso do medicamento e verificação das possibilidades da interrupção durante o tratamento, um estudo criterioso dos pacientes submetidos aos implantes.



Figura 2. Osteonecrose maxilar após colocação de implantes dentários em paciente fazendo uso de zoledronato intravenoso (Fonte: Cedida por Moraes, FOP-Unicamp).

Segundo as Diretrizes de prática consensuais canadenses para a osteonecrose da mandíbula associada aos BFs, são contraindicadas as instalações de implantes em pacientes que utilizam o bisfosfonatos intravenosos nitrogenados do tipo ácido zoledrônico. Relata-se que a maioria dos casos de ARONJ pós implantes estariam relacionados a este fármaco e que o zoledronato aumenta em

até 100x a chance do desenvolvimento de ARONJ comparado a pacientes que não usam este medicamento (BARBIERI et al., 2021).

Segundo Santos, Pereira, Gusmão e Almeida (2016), apesar de os estudos envolvendo bisfosfonatos e a sua influência sobre os implantes dentários serem desenvolvidos há alguns anos, ainda são necessárias pesquisas pois ainda não existe um protocolo seguro estabelecido e uma etiologia já determinada.

Para Gonçalves *et al.* (2020), a taxa de sucesso da osseointegração em pacientes que foram submetidos a terapia oral com bisfosfonatos é alta, exceção para os pacientes que fazem o uso intravenoso. A falhas dos implantes poderá estar associada a múltiplas causas, desde higienização bucal precária, hábitos deletérios, e doenças sistêmicas, estes estudos concluíram que os pacientes submetidos a terapia com BFs podem ser submetidos a implantes desde que sejam bem avaliados individualmente.

Barbieri et al. (2021), reafirmam que em um estudo realizado com 101 pacientes portadores da osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bisfosfonatos (OMAB), 59% fazia uso de BFs intravenoso e 41% BF oral, demonstrando que o alendronato, embora seja administrado em via oral apresenta maior fator de risco para o desenvolvimento da osteonecrose. O Conselho de Assuntos Científicos da ADA ressalta a importância de deixar o paciente ciente da possibilidade do desenvolvimento de ARONJ.

Embora a terapia implantar seja encorajada nos pacientes com uso dos BFs orais, estudos como o de Coléte et al. (2019) trazem relatos de uma paciente que após uso contínuo do alendronato, desenvolveu OMAB e teve de remover os implantes (Figura 3). A paciente teve uma osseointegração bem sucedida pois somente começou a tomar os bisfosfonatos 5 anos após a terapia implantar devido ao surgimento de uma osteopenia, demonstrando que os profissionais devem ter total cautela também com pacientes que apresentam risco de uma futura utilização destes medicamentos e não somente com os pacientes que já utilizam.

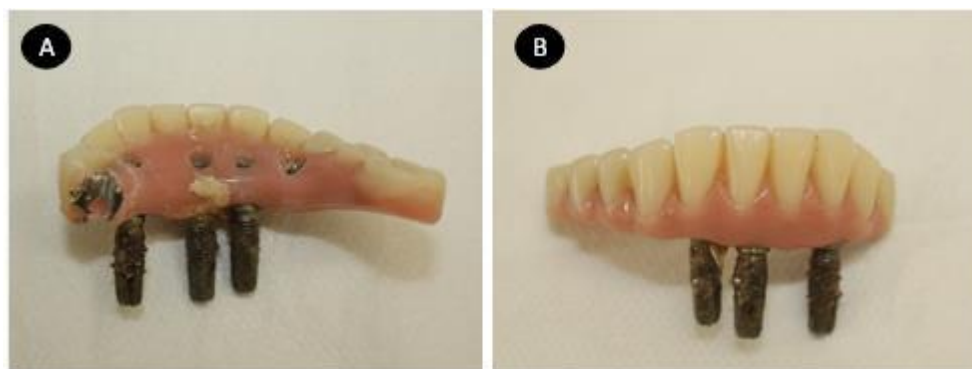


Figura 3 **A.** Prótese sobre implante retirada da paciente em corpo único, em razão da grande perda óssea perimplantar. **B.** Presença de tecido ósseo necrótico na superfície dos implantes (Fonte: COLÉTE et al., 2019).

Com base nos artigos revisados, foram reunidos os principais fatores citados que podem influenciar o risco do desenvolvimento da OMAB (Quadro 1). Sendo necessário a arguição destas questões na anamnese dos pacientes antes do planejamento cirúrgico.

Fatores associados ao uso dos medicamentos	Fatores associados ao paciente	Fatores associados a história médica pregressa
Tipo de bisfosfonato	Higiene bucal	Histórico de desordens esqueléticas
Via de administração	Saúde sistêmica e presença de comorbidades	Histórico de osteonecroses
Tempo/histórico de uso	Análise óssea local	Histórico de implantes
Possibilidade futura de uso	Idade e sexo	Trauma dento-alveolar recente

Quadro 1 – Fatores importantes na anamnese pré cirúrgica para avaliar o risco da OMAB (Fonte: Elaborada pelo autor)

6 CONCLUSÃO

Por todos estes aspectos é possível concluir que o uso de implantes nos pacientes que foram submetidos a terapia com bisfosfonatos não se chega ao consenso de uma proibição. A maioria das contraindicações são em pacientes que estejam em tratamento oncológico e que fazem o uso dos bisfosfonatos endovenosos, principalmente o zoledronato, e atenção aos que fazem o uso do alendronato, embora esse seja por via oral, nesses devem ser buscadas tratamentos alternativos. Logo, os profissionais devem estar atentos as diversos medicamentos presentes no mercado e estarem cientes dos fatores que podem contribuir para o surgimento das osteonecroses, sendo necessária uma análise integral de seus pacientes e um total acompanhamento junto dos médicos sobre as possíveis suspensões do medicamento que poderiam favorecer as reabilitações.

Fatores importantes como o conhecimento da posologia, tempo de uso e via administração dos medicamentos utilizados, além de uma avaliação da condição sistêmica, condição oral, presença e qualidade do osso e histórico dos pacientes, devem ser levados em consideração nas escolhas clínicas dos implantodontistas, informações que podem ser obtidas através de uma anamnese e exames clínicos bem executados. Ainda existem muitos estudos a serem feitos sobre o uso destes medicamentos e muitas pesquisas levam em conta a subjetividade dos autores, sendo necessários mais estudos qualitativos e quantitativos com amostras mais seguras.

De qualquer forma, a implantodontia pode se considerar próspera por poder reabilitar pacientes que já sofrem com diversas injúrias de saúde sistêmica e fazem o uso destes medicamentos, para que estes possam sorrir e ter uma qualidade de vida melhorada por uma odontologia segura e reabilitadora que busca devolver a esses pacientes, novas formas de terem sua estética, forma e função mastigatória reestabelecidas.

REFERÊNCIAS

BARBIERI, Bruna et al. Implantes dentários em pacientes com histórico de uso de bifosfonatos: Uma Revisão de Literatura. In: **II Congresso Nacional de Inovações em Saúde (CONAIS)** - Fortaleza - Ceará, 2021.

BISPO, Luciano Bonatelli. Considerações da Implantodontia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos. **Rev. Bras. Odontol.**, [S. L.], v. 70, n. 2, p. 196-201, 2013.

BORNSTEIN MM, CIONCA N, MOMBELLI A. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. **Int J Oral Maxillofac Implants**. 2009;24 Suppl:12-27. PMID: 19885432.

BROZOSKI, M. A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. Rev. Bras. Reumatol., 2012 52(2), mar. 2012.

CHADHA, Gurpreet K. et al. Osseointegration of Dental Implants and Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Bisphosphonate Therapy: a systematic review. **Journal Of Oral Implantology**, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 510-520, 1 ago. 2013. American Academy of Implant Dentistry. <http://dx.doi.org/10.1563/aaid-joi-d-11-00234>.

COLÉTE, Juliana Zorzi *et al.* Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos: relato de caso e revisão de literatura. **Archives Of Health Investigation**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 20-27, 22 abr. 2019. Archives of Health Investigation. <http://dx.doi.org/10.21270/archi.v8i1.3129>.

CREMERS, Serge; PAPAPOULOS, Socrates. Pharmacology of bisphosphonates. **Bone**, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 42-49, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.01.014>

ELIAS, C. N (2011). Factors affecting the success of dental implants. In: *Implant Dentistry – a rapidly evolving practice*. Chapter 14.

FERNANDES, S. L.; SOUZA, B. M. de; SOUSA, C. R. de; GONÇALVES JÚNIOR, U.; CARRIJO, M. O.; TIEGHI NETO, V.; MENEZES, P. R.; MORETTO, M. J. Bisfosfonatos e a osseointegração. *Journal of Multidisciplinary Dentistry*, [S. I.], v. 10, n. 1, p. 25–8, 2020. DOI: 10.46875/jmd.v10i1.28.

FERREIRA, Gildo Renê Sousa *et al.* Cirurgias dento-alveolares em pacientes usuários de bisfosfonatos. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 12, p. 208111-234510, set. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34510>.

FERREIRA, Júnior, C. D., CASADO, P. L., BARBOZA, E. S. P. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos na Odontologia. *Rev. Periodontia*. 2007; 17 (4): 24-30.

FERREIRA, Renata Germano Gomes; BARBOSA, Gustavo Frainer. O uso do exame CTX como instrumento auxiliar na tomada de decisão na intervenção cirúrgica de implantes em pacientes submetidos ao tratamento com bifosfonato. **Full Dentistry In Science**, [S. L.], v. 29, n. 8, p. 33-37, dez. 2016.

FUGGLE, Nicholas *et al.* Novel formulations of oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. **Aging Clinical And Experimental Research**, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 2625-2634, 4 nov. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-022-02272-z>

GONÇALVES, Sinara Matos *et al.* Influência da utilização dos bifosfonatos na osseointegração dos implantes dentários. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 1-16, 12 nov. 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9736>.

IZQUIERDO, Cristina de Moraes; OLIVEIRA, Marília Gerhardt de; WEBER, João Batista Blessmann. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. **RFO**, Passo Fundo, v. 16, n. 3, p. 347-352, set. 2011.

KWON, Tae-Geon *et al.* Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. **Clinical Oral Implants Research**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 632-640, dez. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/clr.12088>.

LANDI, Bruna Martins *et al.* Complicações em Implantodontia. **Revista Odontológica de Araçatuba**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 9-16, ago. 2011.

LARA, Shimelly Monteiro de Castro *et al.* A systematic review assessing occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw following dental procedures. **Brazilian Journal Of Oral Sciences**, [S.L.], v. 21, p. 65-85, 22 ago. 2022. Universidade Estadual de Camp. <http://dx.doi.org/10.20396/bjos.v21i00.8666585>.

LOURAÇO, Ana Maria Capela. **Terapêutica com Bisfosfonatos e a colocação de Implantes**: revisão da literatura. 2012. 34 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Dentária, Faculdade de Medicina Dentária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.

LUCAS, Rodrigo Ramos Silveira *et al.* Fatores que afetam a osseointegração dos implantes – uma revisão. **Revista Fluminense de Odontolog**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 39, p. 3-10, out. 2013.

MENDES, Juliana Moreira. **Bifosfonatos**: aspetos de segurança. 2017. 57 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.

MORAG, Yoav *et al.* Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw: a pictorial review. **Radiographics**, [S.L.], v. 29, n. 7, p. 1971-1984, nov. 2009. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rq.297095050>

ORENO-SÁNCHEZ, Manuel *et al.* Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. **Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 128-135, jul. 2016. Inspira Network Group. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2014.10.002>

REBELO, Cristiana. Influência dos bifosfonatos na falha dos implantes dentários: revisão sistemática. 2022. 73 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Medicina Dentária, Faculdade de Medicina Dentária, Universidade Católica, Viseu, 2022.

RUGGIERO, Salvatore L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014

Update. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 72, n. 10, p. 1938-1956, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>

RUSSELL, R. G. G. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. International Osteoporosis Foundation And National Osteoporosis Foundation, [S. L.], v. 19, p. 733-759, jan. 2008.

SALDANHA, Sharon *et al.* Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Gerodontology**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 177-187, 9 abr. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1741-2358.2012.00622.x>

SALES, Kauanna Oliveira; CONCEIÇÃO, Leandro Silva da. A ATUAÇÃO DO CIRURGIÃO-DENTISTA FRENTE À OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS:: uma revisão de literatura. **Facit Business And Technology Journal**, [s. l.], v. 1, n. 14, p. 99-110, dez. 2020.

SANTOS, L. C. S.; PEREIRA, R. P.; GUSMÃO, J. M. R.; ALMEIDA, O. D. S. de. INFLUÊNCIA DO USO DE BISFOSFONATOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTES DENTÁRIOS: REVISÃO DA LITERATURA. **Journal of Dentistry & Public Health (inactive / archive only)**, [S. l.], v. 7, n. 1, 2016. DOI: 10.17267/2596-3368dentistry.v7i1.706.

SANTOS, Paula Strauch Ferreira Lessa; CAMPOS SOBRINHO, Antônio Lucindo Pinto de. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. **J. Dent. Public. Health**. Salvador, p. 25-32. jun. 2020.

SANTOS, Wanderley Barros dos *et al.* Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 1-8, 15 fev. 2020. Revista Eletronica Acervo Saude. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e2398.2020>.

SOUZA, Rafaela Peres de; BATISTA, Fábio Roberto de Souza. Osteonecrose de Mandíbula e Maxila relacionada ao uso de Bifosfonato. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 1681-1706, 31 maio

2022. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação.
<http://dx.doi.org/10.51891/rease.v8i5.5581>