Curso de Odontologia Artigo Original

A INFLUÊNCIA DA OSTEOPOROSE NA REALIZAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS

THE INFLUENCE OF OSTEOPOROSIS ON THE PERFORMANCE OF DENTAL IMPLANTS

André Lucas de Moura Sertanejo[1], Henrique Saliba Ribeiro[1], Rafael José Santos Rodrigues[2]
1 Aluno do Curso de Odontologia
2 Professor do Curso de Odontologia

Resumo

O presente artigo apresentará como metodologia científica uma revisão de literatura , objetivando analisar os acervos literários sobre a relação da reabilitação oral com implantes dentários em pacientes portadores de osteoporose e que estão submetidos ao uso de bisfosfonatos (BFs) antes, durante ou após a cirurgia de instalação do implante, onde destacará a importância de conhecimento prévio do cirurgião dentista frente a interação desta droga tanto na saúde geral como na saúde bucal do paciente, ressaltará a necessidade de se fazer um planejamento multidisciplinar junto ao médico a fim de minimizar as chances de desenvolver osteonecrose dos maxilares e caso ocorra, mesmo com todos os cuidados anteriores, relatar a relevância do diagnóstico precocemente da ONMIB e qual será o melhor tratamento odontológico possível ao paciente de acordo com suas necessidades particulares lhe proporcionando reabilitação funcional e melhor qualidade de vida. De forma que, foram selecionados 49 artigos relacionados a pacientes com osteoporose, implantes dentários, o uso de bisfosfonato durante tratamento de implante, porém, 7 foram descartados por apenas citarem que este medicamento estava em uso e 8 foram descartados por apresentar apenas a possibilidade de algum malefício ou benefício ao paciente com o uso contínuo, sem destacar nenhum acompanhamento.

Palavras-Chave: Implantes Dentários; Osteoporose Mandibular; Osteoporose Maxilar; Medicamentos para Osteoporose; Osteointegração; Osteonecrose.

Abstract

This article will present as a scientific methodology a literature review, aiming to analyze the literary collections on the relationship of oral rehabilitation with dental implants in patients with osteoporosis and who are submitted to the use of bisphosphonates (BFs) before, during or after the implant installation surgery, where it will highlight the importance of previous knowledge of the dental surgeon regarding the interaction of this drug both in the general health and in the oral health of the patient, it will emphasize the need to make a multidisciplinary planning together with the doctor in order to minimize the chances of developing osteonecrosis of the jaws and if it occurs, even with all the previous care, report the relevance of early diagnosis of ONMIB and what will be the best possible dental treatment for the patient according to their particular needs, providing them with functional rehabilitation and better quality of life. So, 49 articles related to the use of bisphosphonate during implant treatment were selected, however, 7 were discarded for only mentioning that this medication was in use and 8 were discarded for presenting only the possibility of some harm or benefit to the patient with the continuous use, without highlighting any follow-up.

Key words: Dental implants; Mandibular Osteoporosis; Maxillary Osteoporosis; Medications for Osteoporosis; Osseointegration; Osteonecrosis.

Contato: andre.sertanejo@souicesp.com.br , henrique.ribeiro@souicesp.com.br , rafael.rodrigues@icesp.edu.br

Introdução

A osteoporose é uma doença sistêmica progressiva caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura, levando à fragilidade do osso e aumentando o risco de fraturas. Existe pouco osso, porém quando presente é normal. Fisiologicamente o osso é continuamente depositado por osteoblastos e absorvido nos locais onde os osteoclastos estão ativos. Normalmente, a não ser nos ossos em crescimento, há equilíbrio entre deposição e absorção óssea; na osteoporose existe desproporção entre atividade osteoblástica e osteoclástica, com predomínio da última, ocorrendo uma maior absorção óssea (GALI, 2001).

O esqueleto acumula osso até a faixa dos 30 anos, sendo a massa óssea maior no homem do que na mulher. Daí por diante perde 0,3 % ao ano. Na mulher a perda é maior nos 10 primeiros anos pós-menopausa, podendo chegar a 3% ao

ano, e é maior na mulher sedentária. A osteoporose é uma condição comum. De acordo com critérios da Organização Mundial de Saúde, 1/3 das mulheres brancas acima dos 65 anos são portadoras de osteoporose; estima-se que cerca de 50% das mulheres com mais de 75 anos venham a sofrer alguma fratura osteoporótica.A osteoporose pode ser primária (idiopática) ou secundária. A forma primária é classificada em tipo I e tipo II. No tipo I, também conhecida por tipo pós-menopausa, existe rápida perda óssea e ocorre na mulher recentemente menopausada. Predominantemente atinge o osso trabecular e é associada a fraturas das vértebras e do rádio distal. A tipo II, ou senil, é relacionada ao envelhecimento e aparece por deficiência crônica de cálcio, aumento da atividade do paratormônio e diminuição da formação óssea. A osteoporose secundária é decorrente de processos inflamatórios, como a artrite reumatóide; alterações endócrinas, como hipertireoidismo e desordens adrenais; mieloma múltiplo; por desuso; por uso de drogas como heparina, álcool, vitamina A e corticóides. Os corticóides inibem a absorção intestinal do cálcio e aumentam sua eliminação urinária, diminuem a formação osteoblástica e aumentam a reabsorção osteoclástica(GALI,2001).

Devido a grandes taxas de sucesso a implantodontia é uma área da odontologia que tem ganhado grande visibilidade. Ela possibilita um tratamento reabilitador ao paciente pelo qual é possível substituir os dentes naturais perdidos por um parafuso de titânio ou zircônia denominado de implante dentário. Os mais modernos descritos são os modelos de cone morse pelo qual seu design permite uma melhor fixação do implante no osso e ainda que apresentam superfícies tratadas a fim de melhorar a estabilidade primária e secundária. Esta fixação se dá pela osseointegração, ou seja, ligação direta entre o osso e a superfície do implante possibilitando estabilidade ao mesmo (MENDES, DAVIES, 2016).

Coléte et al., (2019) evidencia a existência contemporânea de muitos relatos de falhas de implantes dentários recentes ou tardios por diferentes etiologias sendo uma delas o uso de bisfosfonatos (BFs). Os bisfosfonatos são utilizados desde a década de 60 para o tratamento de diversas doenças como mieloma múltiplo, doença de Paget, osteoporose, hipercalcemia maligna, metástase óssea advindas de câncer de mama, próstata e pulmão, entre outras (SALES, CONCEIÇÃO, 2020).

Este fármaco é um composto sintético semelhante ao pirofosfato inibidor natural da reabsorção óssea presente no organismo e sua diferenciação se dá pela troca do átomo de carbono pelo oxigênio. Os BFs apresentam-se em duas composições podendo ser nitrogenadas ou não-nitrogenadas com duas formas de serem administradas, por via oral (VO) ou via endovenosa (VE). São capazes de se ligarem aos cristais de hidroxiapatitas depositando-se na matriz óssea principalmente nas regiões de grande remodelação óssea por longos períodos. Possuem ainda características anti reabsortivas e antiangiogênicas podendo desencadear necrose óssea avascular (STRAMANDINOLI-ZANICOTTI et al., 2018).

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMIB) foi descrita na literatura pela primeira vez em 2003 por Marx (CARVALHO et al., 2010). Gelazius et al., (2018) destacou muitos fatores de risco para a ONMIB como procedimentos odontológicos invasivos, cirurgia periodontal, extrações, traumas crônicos de próteses mal adaptadas, colocação de implantes, doenças sistêmicas, idade, consumo de álcool e tabagismo.

O tratamento reabilitador com implantes em pacientes que usam drogas anti reabsortivas e/ou antiangiogênicos é conflitante, possui prognóstico incerto e devem ser evitados apesar de não serem uma contra indicação absoluta (GIOVANNACCI et al., 2016).

Até o presente momento os cientistas não conseguiram elucidar por completo como ocorre o processo de desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares e consequentemente não se tem um protocolo padrão ouro para o tratamento desta patologia. Faz-se necessário maiores estudos experimentais in vitro, in vivo e ensaios clínicos randomizados para conhecer o processo da evolução do quadro de osteonecrose e também delimitar um regulamento terápico tanto para a prevenção como para a cura desta lesão (BROZOSKI et al., 2012; STRAMANDINOLI-ZANICOTTI et al., 2018).

Caracterização do Estudo: revisão de literatura científica com o objetivo de apresentar os riscos relacionados à realização de implantes em pacientes com osteoporose.

Critérios de Inclusão: Foram selecionados 49 artigos em que as buscas foram focadas em implantes, pacientes portadores de osteoporose. Excluindo 10 artigos que não trouxeram nenhum enfoque na doença osteoporose relacionada a realização de implantes dentários. Acrescentada a pesquisa, foram realizadas buscas sobre a utilização contínua do bisfosfonato em tratamento de osteoporose durante o tratamento de implantes. Com isso 5 artigos foram excluídos por não trazerem resultados, apenas citarem o uso do medicamento, sem dar continuidade sobre a forma que o mesmo poderia trazer benefícios ou malefícios durante o processo de realização do implante e recuperação pós cirúrgica.

Instrumentos: foram realizadas buscas por artigos científicos nos sites: Pubmed, Scielo e Google Scholar entre os anos de 2001 e 2022.

Excluindo artigos que não trouxeram aprofundamento dentre os temas abordados.

Revisão da literatura

A osteoporose

A osteoporose é considerada uma doença esquelética que é caracterizada por baixa densidade óssea (SIEBERT et al., 2015). Um desequilíbrio na remodelação óssea que provoca uma constante diminuição no volume e quantidade óssea (DVORAK et al., 2011), essa doença atinge um número elevado de pessoas ao redor do mundo (MULLIGAN et al., 2005; ERDOGAN et al., 2007; TSOLAKI et al., 2009; ALGHAMDI et al., 2013), e na maioria das vezes acomete mulheres mais velhas (FAMILI & ZAVORAL, 2015).

Neste processo, a formação óssea deficiente conduz a deterioração de microestruturas no osso trabecular e aumenta a porosidade da cortical (ALGHAMDI et al., 2013; BEPPU et al., 2013). Existem dois tipos primários de osteoporose: pós-menopausa e a osteoporose senil (MARCO et al., 2005). A osteoporose causada após menopausa ocorre em função da aceleração da perda óssea devido ao baixo nível de estrógeno, por outro lado a osteoporose senil, ocorre em idade avançada e em atuação conjunta com redução da massa óssea (ALGHAMDI et al., 2013; GAETTI-JARDIM et al., 2011; JAVED et al., 2014).

Sabemos que a terapia com implantes dentários para o paciente total ou parcialmente desdentados é um tratamento altamente previsível para alcançar o desempenho ideal de mastigação, porém alguns implantes são perdidos precocemente, e acredita-se que essa perda é devida a alguns fatores de risco biológico, como, por exemplo, a osteoporose (GAETTI-JARDIM et al., 2011). O comprometimento do metabolismo ósseo sistêmico pode ser um fator de risco que afeta a osseointegração e a sua manutenção. Relativamente pouco se sabe sobre a interação entre a condição osteoporótica e a sobrevivência do implante dentário (GAY et al., 2015; HOLAHAN et al., 2008). Não é fato conclusivo se a osteoporose pode ampliar a taxa de falha de implante, porém tem sido indicado que implantes instalados em tecido ósseo de menor densidade (osso tipo IV) apresenta maior propensão à falha (PELLIZZER et al., 2011; GOIATO et al., 2014).

A literatura indica que a osteoporose pode agir nos maxilares (ALGHAMDI et al., 2013). Portanto, não existe uma decisão definitiva em relação ao efeito da osteoporose nos tecidos ósseos maxilares. Assim, evoluções têm sido feitas com o intuito de aperfeiçoar o processo de osseointegração, como por exemplo, a utilização de implantes com superfície tratada (JAVED et al., 2014; ALGHAMDI et al., 2013).

Osseointegração dos implantes

A osseointegração é o crescimento ósseo ao redor do implante, conferindo a ele estabilidade para suportar as cargas mastigatórias. Esta estabilidade ocorre em duas etapas sendo a primária obtida no ato da cirurgia, a mesma é medida em Newtons e decai com o tempo devido a ação dos osteoclastos que reabsorvem o tecido ósseo traumatizado na fresagem da colocação do implante. A estabilidade secundária ocorre inicialmente junto com a primária e vai aumentando com o tempo, se deve pela ação dos osteoblastos que depositam matriz óssea ao redor do implante aumentando gradativamente a estabilidade do implante. Nessas duas etapas ocorrem vários eventos biológicos para o sucesso da ancoragem do implante. Durante a remodelação óssea é percebido a ação angiogênica, ou seja, neoformação de vasos sanguíneos para levar à porção de remodelação as células osteogênicas que migram para a superfície do implante, passam por diferenciação celular e depositam matriz óssea diretamente nesta superfície. O tipo de superfície também pode interferir na adesão do osso ao implante, visto que as superfícies tratadas que apresentam microfissuras em sua topografia maior deposição de matriz óssea e consequentemente uma maior resistência ao implante dentário (MENDES, DAVIES, 2016).

Há uma variedade de fatores locais e sistêmicos que podem afetar a osseointegração e suceder a uma falha dos implantes como o tipo do osso, comprimento e diâmetro do implante, ruptura da camada cortical, ausência de tecido queratinizado, doenças periodontais, higiene deficiente, tabagismo, osteoporose, epidermólise bolhosa e líquen plano. A osteoporose é uma patologia caracterizada por deteriorar micropartículas da estrutura esquelética deixando o tecido ósseo fragilizado. O tratamento mais comum para esta e algumas outras doenças que acometem o tecido ósseo é uma medicação à base de bisfosfonatos (ALI et al., 2016).

A ação do bisfosfonato pode interferir na atividade osteoclástica e osteoblástica, inibir a osteointegração ou ainda retardar a cicatrização do tecido ósseo (THIRUNAVUKARASU, et al., 2015). Mendes et al., (2019) relata que estes fármacos agem de forma negativa aos implantes pois inibem diretamente a renovação óssea e discorreu sobre uma hipótese de que tal condição predispõe ao desenvolvimento da osteonecrose

da maxila e mandíbula. O autor relata que existem muitos estudos contemporâneos contrários a esta hipótese e que sugerem que o bisfosfonato tem um importante papel na osseointegração através de seu uso local possibilitando a biomodulação da remodelação óssea. Javed e Almas (2010) analisaram 12 estudos descritos na literatura e que foram realizados em universidades ou centros médicos sendo 7 relatos de casos e 5 análises retrospectivas. Em 10 deles foram usados BFs orais de 6 meses a 10 anos. E nos outros 2 foram usados Bfs endovenoso por mais de dois anos. Em 10 estudos utilizaram BFs com nitrogênio e em 2 os BFs sem nitrogênio. De todos os estudos analisados, apenas um apresentou interação negativa do BFs sobre a osseointegração do implante e seis relatos de caso demonstraram que os implantes tiveram osseointegração e funcionalidade bem-sucedida. Os autores destacam também um outro estudo realizado por Brooks et al que descreve uma taxa de 90% de sucesso de implantes osseointegrados. Para Mozzati et al., (2015) é possível melhorar a osseointegração dos implantes utilizando um protocolo pelo qual se faz a incorporação do implante no Plasma Rico em Fator de Crescimento (PRGF) líquido para bioativar sua superfície e utiliza uma pequena parte deste coágulo PRGF como membrana de cobertura antes de fechar o retalho. Quando se fez necessário um enxerto ósseo em região de seio maxilar, foi usado Bio-Oss® (Geistlich Pharma,Wolhusen, Suíça) misturado ao PRGF enriquecendo suas propriedades coesivas, facilitando sua manipulação e aplicação e também realizava-se o posicionamento imediato dos implantes.

Ao analisar alguns estudos é notório a existência da inter-relação entre a falha do implante e o uso do BFs. Contudo, apesar de poucas evidências sobre o assunto, observa-se que a incidência do risco é mínima e os implantes dentários instalados nos pacientes sob uso desta medicação podem osseointegrar normalmente permanecendo estáveis e funcionais (CHAVES et al., 2018).

Mecanismos de ação dos fármacos

Os bisfosfonatos representam uma classe de fármacos capazes de inibir a diferenciação e maturação das células osteoclásticas e ainda induzir a apoptose dessas células causando um desequilíbrio da remodelação óssea diminuindo sua reabsorção (CUNHA et al., 2019).

Por apresentarem estas características são empregados na endocrinologia, oncologia, ortopedia e odontologia para prevenir e combater patologias ósseas reabsortivas. Devido a sua estrutura molecular tridimensional são capazes de se ligarem a íons metálicos como o CA2 + presente no esqueleto. Apesar de sua preferência pelos osteoclastos também conseguem interferir nos queratinócitos e no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (SANTOS et al., 2011).

O mecanismo de ação molecular depende da presença ou ausência do nitrogênio na cadeia. Aqueles que contém o nitrogênio estimulam os osteoblastos a produzirem uma sinalização que inibem a ação osteoclástica diminuindo a síntese de reabsorção e também se ligam aos osteoclastos quebrando sua integridade citoesquelética, inibindo sua diferenciação e provocando apoptose celular afetando diretamente a reabsorção óssea e predispondo ao paciente que faz seu uso a uma maior probabilidade de desencadear a osteonecrose dos maxilares induzida pelo bisfosfonato. Já os BFs não nitrogenados são metabolizados intracelularmente e produzem substratos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP) não hidrolisáveis que provocam a morte celular dos osteoclastos (CASTILHO et al., 2013; BROZOSKI et al., 2012).

Em sua composição molecular, os BFs apresentam como átomo central o oxigênio (P-C-P) tornando essa droga mais resistentes à degradação enzimática natural do corpo humano e consequentemente aumentando sua biodisponibilidade metabólica. Como exemplos de BFs nitrogenados temos o Ácido Zoledrônico ou Zoledronato - administrado por via endovenosa sendo indicado principalmente para o tratamento da osteoporose, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas; Pamidronato - administrado via intravenosa sendo indicado principalmente em casos de hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, pulmão e próstata. Alendronato, Ibandronato e o Rizedronato - são todos administrados por via oral e tem como principal indicação o tratamento da osteoporose. Já os compostos não nitrogenados temos Clodronato e Etidronato (CHAVES et al., 2018).

Os Bfs têm alta afinidade com os cristais de hidroxiapatita, conseguem se unir a eles e depositar-se na matriz óssea mineralizada permanecendo na célula por longos períodos de tempo. Essa ação se deve pelo fato de que estes fármacos apresentam uma meia vida de vários anos e promovem um poder residual ao medicamento podendo permanecer no esqueleto por até 10 anos após o tratamento (FEDE et al., 2018).

Os BFs administrados por via oral são metabolizados pelo trato gastrointestinal e

apresentam uma baixa taxa de absorção, sendo incorporado de 10 a 50% da substância ao osso. Devido a essa concentração de substância não absorvida, alguns pacientes podem apresentar irritação da mucosa e uma consequente sintomatologia como dores epigástricas, dispepsia, náusea e vômito. Quando estes pacientes apresentarem um quadro de ONMIB é indicado a suspensão do medicamento, desde que não prejudique sua saúde geral, seja avaliada e autorizada pelo médico. Os BFs mais utilizados são os que contém nitrogênio como o Ácido Zoledrônico e Pamidronato sendo administrados VE, se apresentam mais potentes e por isso mais utilizados em pacientes oncológicos. É relatado ainda que o zoledronato apresenta um risco à osteonecrose 9,5 vezes maior quando comparado ao pamidronato (CHIANESI, MONTEIRO, 2018).

Os compostos não nitrogenados são metabolizados de forma mais rápida, diminuindo seu potencial de ação o que o torna um fármaco menos potente que aqueles compostos nitrogenados (CARVALHO et al., 2010).

Foi realizado pela AAOMS um levantamento de dados comparando pacientes que usam BFs via oral aos que usam via endovenosa e analisando o risco de desenvolverem osteonecrose após realização de procedimentos odontológicos. Observou-se que após procedimentos periodontais, implantes osseointegrados, exodontias e tratamentos endodônticos apresentaram aproximadamente a mesma taxa ao risco de desenvolver osteonecrose sendo de 0,5% aos pacientes com tratamento VO e de 1,6% a 14,8% aos pacientes VE (CHIANESI, MONTEIRO, 2018).

Há um outro medicamento novo descrito por alguns estudiosos que é denominado denosumabe. Ele apresenta ação sobre o metabolismo ósseo e apesar de ter um mecanismo de ação um pouco diferente dos BFs, também pode ser associado ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares como observado por Carvalho (2018).

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), um membro da superfamília de fator de necrose tumoral (TNF) que tem um papel chave na regulação da reabsorção (CARVALHO, 2018). O RANKL é secretado por osteoblastos ativados em resposta a citocinas circulantes (interleucinas) e hormônios (glicocorticóides) e desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que resulta na maturação e proliferação de osteoclastos. Ao contrário dos BPs, que têm a tendência de se acumular e persistir no osso por vários anos depois de descontinuada a terapia, o denosumabe pode permanecer no corpo por um período de tempo limitado devido à falta de afinidade pela hidroxiapatita. A desativação irreversível dos osteoclastos que o denosumabe promove persiste somente até a morte celular. Como novos osteoclastos são formados diariamente, se um novo osteoclasto é formado após uma administração da droga e antes da próxima administração, este osteoclasto será completamente funcional. Assim, espera-se que seus efeitos se dissipem após 6 meses (CARVALHO, 2018).

Por tudo isso, o autor acredita que este medicamento é um possível tratamento alternativo ao emprego dos BFs e que devido seu tempo de meia-vida ser mais curto apresentaria um menor risco ao paciente de desenvolver um quadro de osteonecrose após a terapia com este fármaco. No entanto, são necessárias maiores pesquisas randomizadas para obtenção de dados concretos sobre tal especulação. O denosumabe é administrado por via subcutânea e atinge sua máxima concentração em 10 dias o que permite sua eliminação rápida do sistema sanguíneo estabelecendo uma inibição reversível do RANKL. Ainda assim, existem casos relatados na literatura associando seu uso ao surgimento de osteonecrose dos maxilares. Como exemplo de medicamentos denosumabe temos o Prolia e o Xgeva sendo ambos administrados via endovenosa e indicados principalmente para tratamento de osteoporose, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas (CHAVES et al., 2018).

Outros fármacos amplamente utilizados são os antiangiogênicos, empregados para a terapia de neoplasias malignas visto que a angiogênese é uma parte crucial à evolução dos tumores. São divididas em duas categorias sendo a primeira delas quando se liga diretamente ao fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e neutralizam sua atividade biológica. Já a segunda, são inibidores de tirosino quinase (TKI) que agem sobre os macrófagos e assim bloqueiam os receptores e sinalização do VEGF e consequentemente inibem o desenvolvimento dos osteoclastos (CARVALHO et al., 2018). Chaves et al., (2018) apresenta como exemplos de medicamentos antiangiogênicos o Sunitinib, Sorafenib e Bevacizumab e afirma que ambos apresentam casos de progressão de osteonecrose nos maxilares.

Risco da osteonecrose associada aos bisfosfonatos

A ONMIB foi referida primeiramente por Marx em 2003 como sendo uma exposição óssea dolorosa na mandíbula e/ou maxila que não reagiram ao tratamento padrão em pacientes sob terapia com BFs sendo eles o pamidronato e ácido zolendrônico. Posteriormente, esta alteração óssea foi identificada também

relacionada ao uso de outros medicamentos como os anti reabsortivos e os antiangiogênicos sendo sugerido então pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) que fosse denominada osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (ONMIB). Esta associação definiu a osteonecrose dos maxilares como osso exposto na região maxilo-facial, podendo ter presença de fístula intra ou extra oral, persistentes há mais de 8 semanas em pacientes sob terapia com anti reabsortivos e/ou antiangiogênicos sem relato de incidência radioterápica na região de cabeça e pescoço (CARVALHO et al., 2010).

O uso contínuo dos medicamentos à base de BFs está relacionada a várias reações adversas como problemas renais, gastrointestinais, febre, calafrios, mialgia, artralgia, fibrilação arterial, inflamação ocular, câncer esofágico e desde 2003 através do estudo de Marx também está associada a osteonecrose dos maxilares. Os casos de ONMIB são relatados tanto pela medicação administrada por via endovenosa quanto por via oral, tendo sua maior incidência nos BFs endovenosos. Os pacientes mais propensos a desenvolver ONMIB são mulheres acima de 60 anos sob esta terapia por mais de três anos, aqueles que fazem hemodiálise, que apresentam taxa de hemoglobina baixa, que utilizam imunossupressores, que apresentam obesidade, diabetes e que fazem uso do tabaco (CASTILHO et al., 2013).

A ONMIB apresenta uma diferente incidência em seus medicamentos devido ao tipo de BFs (se são nitrogenados ou não); a potência (menor nos BFs orais); a via de administração (intravenosa ou oral); ao período do tratamento (curto ou longo) e a dose cumulativa do fármaco (COLÉTE et al., 2019).

Segundo Chianesi e Monteiro (2018), os ossos do complexo maxilo-mandibular são mais suscetíveis a desenvolver a osteonecrose avascular porque são regiões com maior irrigação sanguínea em relação aos demais ossos do corpo, com rápida remodelação quando comparada aos dentes e por conseguinte acarretaria maior concentração dos BFs em sua estrutura esquelética. Afirma ainda que procedimentos odontológicos invasivos com exposição óssea, má higiene, grande possibilidade de infecções por via endodôntica e/ou periodontal favorecem a contaminação microbiana do meio bucal e consequentemente propiciam a osteonecrose.

Observa-se que a exodontia e o implante dentário são procedimentos cirúrgicos com envolvimento ósseo considerados com o mesmo grau de risco para desenvolver tal patologia. No entanto, apresentam processos de cicatrização diferentes podendo implicar em índices diferentes ao desenvolvimento da ONMIM. As exodontias promovem feridas cirúrgicas passíveis de fechamento das bordas evitando a sua contaminação, livre de infecção e consequentemente aumentando a neoformação tecidual. Os implantes, por sua vez, traumatizam o tecido ósseo e não é possível ter o fechamento da ferida cirúrgica ficando exposta aos microrganismos bucais, desencadeiam um processo infeccioso local e consequentemente apresenta neoformação tecidual lenta retardando a cicatrização (CHAVES et al., 2018).

Apesar de sua etiopatogenia ainda ser desconhecida, sabe-se que é multifatorial incluindo fatores genéticos, fatores ligados às drogas, fatores locais e sistêmicos. Além disso, o mecanismo de ação dessa droga é conhecido e os pesquisadores acreditam que através disto pode ser explicado grande parte do desenvolvimento da patologia (CASTILHO et al., 2013; CARVALHO et al., 2018).

Conduta odontológica para pacientes sob terapia de bisfosfonatos

É inegável a relação de desenvolvimento da osteonecrose tanto da maxila como da mandíbula com os procedimentos odontológicos cruentos. Por isso se faz tão necessário a recomendação de que estes pacientes façam, sempre que possível, o tratamento odontológico antes de serem submetidos a terapia com medicamentos anti reabsortivos e antiangiogênicos, realizem um acompanhamento clínico odontológico periódico para que o cirurgião dentista possa lhe proporcionar um planejamento de reabilitação sempre buscando o melhor prognóstico de saúde não somente a oral como a geral, conversar com o paciente apresentado todas as possibilidades de tratamento desde a conservadora até a de fase cirúrgica, esclarecer todas suas dúvidas e deixar muito claro os riscos aos quais o paciente está sendo submetido mediante a interação de seus medicamentos com o resultado do tratamento, elaborar um termo de consentimento livre e esclarecido para que o paciente assine afirmando estar ciente e aceitando o tratamento a ser realizado (CASTILHO et al., 2013; CARVALHO et al., 2018).

Todos os documentos e informativos devem

ser anexados ao prontuário do paciente para que o cirurgião dentista possa se resguardar caso o paciente fique insatisfeito ou queira acusá-lo de negligência médica e ainda processá-lo sobre tal acusação. Sabe-se que a prevenção é a forma mais eficaz de diminuir a incidência da ONMIM e que aqueles pacientes que realizaram toda a reabilitação oral necessária anterior à terapia medicamentosa obteve redução de 50% no risco de desenvolver tal patologia (CARVALHO et al., 2018).

Chianesi e Monteiro (2018) destacam os tratamentos odontológicos recomendados para os pacientes já sob terapia medicamentosa com BFs de acordo com cada especialidade. Para a endodontia recomenda-se o tratamento obturador do canal desde que não ultrapasse o ápice da raiz. A periodontia deve impedir os focos infecciosos e evolução da doença de forma menos invasiva possível. As próteses podem ser realizadas sempre que necessárias, normalmente com adequados ajustes e bem adaptadas às bordas marginais para não traumatizar o tecido mucoso. Para a cirurgia é recomendado que sejam feitas apenas em casos indispensáveis e que a ferida cirúrgica seja fechada com o princípio de primeira intenção. Quando a realização da sutura não for possível se deve posicionar uma membrana semipermeável sobre a ferida para evitar sua contaminação, prescrever um bochecho duas vezes ao dia com clorexidina a 0,12% antes e após a cirurgia por um período de 4 a 8 semanas. Já na implantodontia há muitos relatos do risco de osteonecrose aos pacientes sob terapia endovenosa de BFs e por isso não se faz indicação de implantes osseointegrados a estas pessoas. No entanto, aos pacientes sob terapia com BFs orais e que não apresentam fatores de risco pode ser feita a instalação de implantes tomando todas as formas de precaução. Aqueles que usam o medicamento a mais de três anos se recomenda, quando possível, a suspensão do fármaco três meses antes da cirurgia. Ambos os procedimentos de cirurgia e implantodontia só poderão ser realizados mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo paciente. Segundo Freitas et al., (2016), a evolução do quadro de ONMIB em implantes dentários apresenta uma maior taxa quando o paciente está sob uso da droga ou após a conclusão do tratamento. A instalação de implantes é um tratamento reabilitador invasivo perante sua fase cirúrgica. Sua indicação para aqueles usuários de bisfosfonatos é complexa, mas não é contraindicada pois o osso maxilar/mandibular consegue realizar a osseointegração necessária levando um pouco mais de tempo na cicatrização. O cirurgião dentista está respaldado pela literatura contemporânea para realizar estes procedimentos de forma cautelosa e sempre atento aos primeiros sinais de osteonecrose para intervir o quanto antes. A osteonecrose apresenta-se clinicamente visível com exposição óssea em maxila e/ou mandíbula, podendo permanecer assintomática por meses ou mesmo por anos. Quando esta é sintomática, relata-se dor localizada, mobilidade dentária, podem apresentar fístulas que não cicatrizam, drenagem de pus e edema em tecidos moles (CHIANESI, MONTEIRO, 2018).

Esta patologia acomete primeiramente o osso alveolar e pode se estender ao bordo inferior ou ramo da mandíbula, a porção do zigomático ou parede do seio maxilar. Nos exames complementares de imagem, as radiografias apresentam áreas radiolúcidas e diminuição da densidade óssea (CHIANESI, MONTEIRO, 2018).

A maioria dos artigos demonstram um outro exame utilizado para avaliar o risco e auxiliar na escolha do cirurgião dentista sobre qual melhor período para intervenção cirúrgica que é o Carboxitelopeptídeo de ligação cruzada do colágeno tipo I (CTX). Entretanto, este exame não pode ser considerado determinante ao diagnóstico devido aos poucos dados evidenciados sendo necessário maiores pesquisas sobre sua eficácia. (CHAVES et al., 2018; CHIANESI, MONTEIRO, 2018; FREITAS et al., 2016; SALES, CONCEIÇÃO, 2020; SANTOS et al., 2011).

Mesmo com todas as medidas de precaução tomadas anteriormente à cirurgia através de exames, análise minuciosa do caso, instrução de higiene oral, controle de doenças periodontais e profilaxia antibiótica, os anti reabsortivos podem desencadear o processo de osteonecrose. Apesar de ser uma patologia de difícil tratamento e ainda não ter um protocolo padrão elaborado para ser seguido, a corrente majoritária dos estudiosos acredita que o tratamento consiste em eliminar a dor, controlar a infecção e progressão da lesão necrótica. O autor traz em seu estudo dados apresentados pela AAOMS que juntamente com uma comissão, classificou a ONMIM em estágios e determinou diretrizes para o tratamento das lesões, desde os conservadores até os cirúrgicos/invasivos a fim de auxiliar os cirurgiões dentistas sobre o tratamento desta patologia (CARVALHO et al., 2018).

Sabe-se que é muito importante que todos os pacientes diagnosticados com alguma doença que o tratamento envolva terapia com fármacos

anti reabsortivos e antiangiogênicos sejam imediatamente encaminhados a um cirurgião dentista a fim de se realizar uma minuciosa anamnese e realizar todos os procedimentos odontológicos prioritariamente antes da terapia medicamentosa (CARVALHO et al., 2018; SALES, CONCEIÇÃO, 2020).

A prevenção à osteonecrose objetiva eliminar todos os focos de infecção e/ou inflamação, identificar os dentes que precisam de restauração e aqueles não restauráveis, as cirurgias necessárias como exodontias, enxertos ósseos, remoção de torus/e exostoses e instalação de implantes dentários, patologias periapicais e em caso de o paciente usar próteses, verificar sua retenção e fazer o reembasamento ou mesmo troca caso esteja mal adaptada. Esta primeira consulta é fundamental para que o dentista possa sanar todas as dúvidas do paciente perante a doença, explicar como ocorre, quais os cuidados para prevenção da osteonecrose e principalmente como sua manifestação precoce no meio bucal. O cirurgião-dentista deve preconizar que os procedimentos invasivos necessários sejam realizados três semanas antes do tratamento com BFs, com cuidado redobrado para evitar a presença de espículas ósseas e assim ter a cicatrização da lesão cirúrgica. O paciente deve receber orientações de como a higiene é importante no combate a essa doença e de como deve ser realizada. (CARVALHO et al., 2018; SALES, CONCEIÇÃO, 2020).

Existe na literatura alguns tratamentos conjuntos a terapia da osteonecrose dos maxilares que os pesquisadores acreditam melhorar a capacidade de cicatrização da lesão necrótica como a oxigenoterapia hiperbárica (com número de sessões decidida de forma individualizada para cada paciente), ozonioterapia, laserterapia (com laser de baixa intensidade), utilização de plasma rico em plaquetas, proteína morfogenética óssea e hormônio da paratireóide (PTH) com a finalidade de bio estimular a regeneração óssea (BROZOSKI et al., 2012; CHIANESI, MONTEIRO, 2018; SALES, CONCEIÇÃO, 2020; STRAMANDINOLI-ZANICOTTI et al., 2018).

Quanto a utilização dos antiangiogênicos e dos denosumabes há poucas evidências sobre sua ação no metabolismo e relação com a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos levando os cirurgiões a seguirem as mesmas recomendações feitas para os bisfosfonatos (CARVALHO et al., 2018).

Discussão

Pesquisadores como Brozoski et al. (2012); Carvalho et al. (2010); Chianesi e Monteiro (2018); Coléte et al., (2019); Cunha et al., (2019); Grant et al. (2008); Mozzati et al., (2015); Santos et al., (2011); Thirunavukarasu, Pinto, Seymour (2015); Viela Carvalho et al., (2018) destacaram que tanto para a American Dental Association (ADA) como a AAOMS aqueles pacientes sob terapia com BFs orais por mais de três anos podem ser submetidos a reabilitação com implantes juntamente com a suspensão do medicamento (com autorização médica) por 3 meses antes e 3 meses após o procedimento para diminuir a biodisponibilidade do BFs e consequentemente reduzir o risco do surgimento da osteonecrose. A maioria destes estudiosos afirmam ainda que caso o paciente precise passar por procedimentos invasivos em mais de um dente, é necessário esperar até a cicatrização completa do osso lesionado.

Conclusão:

A relação entre osteoporose e implantodontia é multifacetada e requer uma abordagem cuidadosa. Embora os bisfosfonatos possam desempenhar um papel importante na melhoria da osseointegração e na preservação óssea em pacientes com osteoporose, o uso desses medicamentos também apresenta riscos potenciais. Portanto, a avaliação individualizada do paciente, o planejamento adequado do tratamento e a comunicação interdisciplinar são essenciais para garantir resultados bem-sucedidos na reabilitação oral de pacientes com osteoporose através da implantodontia.

Agradecimentos:

Gratidão é o sentimento que temos para com Deus, pois Ele foi essencial em todas as nossas conquistas e superações durante essa jornada que escolhemos enfrentar. Agradecemos ao nosso orientador Drº Rafael José Santos Rodrigues, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos. Agradecemos a todos, nossos familiares, parentes e amigos que com seu incentivo nos fizeram chegar à conclusão do curso e ao começo de uma nova jornada.

Referências:

ALGHAMDI, H. S. et al., Calcium-phosphate-coated oral implants promote osseointegration in osteoporosis. Journal of dental research, p. 0022034513505769, 2013.

BAO-THY GRANT,, DDS; AMENEDO, CHRISTOPHER AMENEDO, DDS; KATHARINE

FREEMAN, Dr.PH; RICHARD A. KRAUT, DDS. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 66, n. 2, p. 223–230, 2008

CASTILHO, LIA SILVA DE; SHEILA SILVA MONTEIRO LOODER LISBOA; LETÍCIA NUNES COSTA; ÊNIO LACERDA VILAÇA; MARIA ELISA SOUZA E SILVA; RODRIGO RICHARD DA SILVEIRA. Considerações sobre o paciente com bisfosfonatos: o que todo cirurgião-dentista precisa saber. **R. CROMG, Belo Horizonte**, v. 14, p. 19–24, 2013.

CHAVES, RÔMULO AUGUSTO DA COSTA; QUEIROZ, THALITA PEREIRA; FALONI, ANA PAULA DE SOUZA. Bifosfonatos e Denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 21, n. 2, p. 66–80, Abril 2018.

CHIANESI, A. C. M.; MONTEIRO, C. A. A IMPORTÂNCIA DOS BISFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA. **São Lucas Centro Universitário, Porto Velho**, p. 1–22, Junho 2018.

DVORAK, GABRIELA et al., Peri implantitis and late implant failures in post menopausal women: a cross sectional study. Journal of clinical periodontology, v. 38, n. 10, p. 950-955, 2011.

FAMILI, POURAN; ZAVORAL, JENNIFER M. Low Skeletal Bone Mineral Density Does Not Affect Dental Implants. Journal of Oral Implantology, v. 41, n. 5, p. 550-553, 2015.

FAWAD JAVED; KHALID ALMAS†. Osseointegration of Dental Implants in Patients Undergoing Bisphosphonate Treatment: A Literature Review. **Journal of Periodontology**, v. 81, n. 4, p.
479–484, Abril 2010.

FEDE, O. DI; PARIS TAMIOLAKIS; GRIGORIOS THERMOS; ANASTASIOS CHAROULIS; EVANTHIA CHRYSOMALI; ALEXANDRA SKLAVOUNOU ANDRIKOPOULOU. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. **BioMed Research International**, p.1-11 Março 2018.

FREITAS, NAYARA RIBEIRO DE; LÍVIA BONJARDIM LIMA; MARCOS BOAVENTURA DE MOURA; CIZELENE DO CARMO FALEIROS VELOSO GUEDES; PAULO CÉSAR SIMAMOTO JÚNIOR; DENILDO DE MAGALHÃES. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 21, n. 5, p. 644-651, Setembro 2016.

GAETTI-JARDIM, ELLEN CRISTINA et al., Dental implants in patients with osteoporosis: a clinical reality?. Journal of Craniofacial Surgery, v. 22, n. 3, p. 1111-1113, 2011.

GALI, J. C.. (2001). Osteoporose. *Acta Ortopédica Brasileira*, *9*(2), 53–62. https://doi.org/10.1590/S1413-78522001000200007

GAY, I. C. et al., Role of supportive maintenance therapy on implant survival: a university based 17 years retrospective analysis. International journal of dental hygiene, 2015.

Gelazius R, Poskevicius L, Sakavicius D, Grimuta V, Juodzbalys G. Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review. **Journal of Oral and Maxillofacial Research**, v. 9, n. 3, p. 1–12, Setembro 2018.

GOIATO M. C. et al., Longevity of dental implants in type IV bone: a systematic review. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. v. 43, n. 9, p. 1108-1116, 2014.

HOLAHAN, CHRISTOPHER M. et al., Effect of osteoporotic status on the survival of titanium dental implants. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, v. 23, n. 5, 2008.

ILARIA GIOVANNACCI, DDS, MSc; MACO MELETI, DDS, PhD; MADDALENA MANFREDI, DDS, PhD; CARMEN MORTELLARO, MD, DDS; ALBERTA GRECO LUCCHINA, DDS; MAURO BONANINI, MD, and PAOLO VESCOVI, DDS, MSc. Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: Implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 27, n. 3, p. 697–701, Maio 2016.

JAVED, FAWAD et al., Significance of osteogenic surface coatings on implants to enhance osseointegration under osteoporotic-like conditions.Implant dentistry, v. 23, n. 6, p. 679-686, 2014.

JAVIER ATA ALIi; PABLO GALINDO MORENO,. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Implants Research**, v. 27, n. 2, p. 1-9, Outubro 2014.

JULIANA ZORZI COLÉTE; HENRIQUE HADAD; GUSTAVO ANTÔNIO CORREA MOMESSO; HÉLIO DOS SANTOS FILHO; BRENO DOS REIS FERNANDES, IDELMO RANGEL GARCIA JÚNIOR. Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos. Relato de caso e revisão de literatura. **Archives Health Investigation**, v. 8, n. 1, p. 20–27, 2019.

KAEL SEELIG DA CUNHA; VINÍCIUS FUNGHETTO LIPPERT; MARIA EDUARDA LANES BALDINO; JÚLIA WILLERS DREYER; RODRIGO MOREIRA DA CUNHA.. Alternativa De Tratamento Reabilitador Para Pacientes Em Uso De Bisfosfonato Intravenoso: Relato De Caso Clínico. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 40, n. 1, p. 29–34, Abril 2019.

LIDIA NUNES VILELA CARVALHO; NATHÁLIA TUANY DUARTE; MARÍLIA ANDRADE FIGUEIREDO; KAREM LÓPEZ ORTEGA. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **Rev. CES Odontología**, v. 31, n. 2, p. 48–63, Março 2018.

MARCO, FRANCHIi et al., Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis.Micron, v. 36, n. 7, p. 630-644, 2005.

MARIANA APARECIDA BROZOSKI; ANDREIA APARECIDA TRAINA; MARIA CRISTINA ZINDEL DEBONI; MÁRCIA MARTINS MARQUES; MARIA DA GRAÇA NACLÉRIO HOMEM. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 260–270, 2012.

MENDES, V. et al., Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, p. 1–9, Setembro 2018

MOZZATI M, ARATA V, GIACOMELLO M, Del FABBRO M, GALLESIO G, MORTELLARO C, BERGAMASCO L. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. J Craniofac Surg. 2015 May;26(3):749-55. doi: 10.1097/SCS.0000000000001535. PMID: 25974785.

MULLIGAN, ROSEANN; SOBEL, STEPHEN. Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health—implications for dentistry.Dental Clinics of North America, v. 49, n. 2, p. 463-484, 2005.

PAULO SÉRGIO PERRI DE CARVALHO; HERIKSON FERNANDES SANTOS; BRUNO GOMES DUARTE; FÁBIO ASTOLPHI CARVALHO; EDUARDO DIAS RIBEIRO; JULIERME FERREIRA ROCHA. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. **Rfo Upf, Passo Fundo**, v.15, n 2, p. 183– 189, Agosto 2010.

ELLIZZER, E.P; PELLIZZER, A.J; SANTIAGO JUNIOR, J.F. Complicações em Prótese sobre Implante In: Quintessences, ed. Proceedings of the Fundamentos em Implantodontia - Uma visão contemporânea. Quintessence, 2011: 477-502.

ROBERTA TARGA STRAMANDINOLI ZANICOTTI1; TATIANA MIRANDA DELIBERADOR; BRUNO CANDIDO; MARCIO VINÍCIUS HURCZULACK; JULIANA LUCENA SCHUSSEL; CASSIUS TORRES PEREIRA; LAURINDO MOACIR SASSI. Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos Dental implants in patients under bisphosphonate therapy: is the risk of osteonecrosis of the jaw and implant lo. **Rev. Sul-Brasileira de Odontologia is the property off UNIVILLE**, v. 1, n. 1, p. 50-59, Janeiro 2018.

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 literatura1 the role of dentists in relation to jaw osteonecrosis associated with bisphosphonate use : a literature rev. **Article Business and Technology Journal**, v. 14, n. 2, p. 99–110, 2020.

SANTOS, J. F. DOS; LUIS AUGUSTO PASSERI; MANOEL BARROS BÉRTOLO; ALLAN ABUABARA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 51, n. 4, p. 404–407, ago. 2011a.

SIEBERT, TOMAS et al., Immediate Implant Placement in a Patient With Osteoporosis Undergoing Bisphosphonate Therapy: 1-Year

Preliminary Prospective Study. Journal of Oral Implantology, v. 41, n. S1, p. 360-365, 2015.

THIRUNAVUKARASU, ANNTHI; HUGO GRANCHO PINTO, KEVIN GUY SEYMOUR. Bisphosphonate and Implant Dentistry - Is it Safe? **Primary dental journal**, v. 4, n. 2, p. 30–33, 2015.

VANESSA CRISTINA MENDES; JOHN E. DAVIES. Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent**, v. 70, n. 2, p. 166–171, Maio 2016.