

FACULDADE SUL AMERICANA - FASAM
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Izabella Dellalibera

**Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonato em pacientes com implantes
dentários.**

Trabalho de conclusão de curso

Goiânia

2021

Izabella Dellalibera

Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonato em pacientes com implantes dentários.

REVISÃO BIBLIOGRAFICA apresentado
ao CURSO DE ODONTOLOGIA da
Faculdade Sul Americana, como parte dos
requisitos necessários à obtenção do título
de CIRURGIÃ DENTISTA.

Orientadora: Luma Castro

Goiânia

2021

SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
1.INTRODUÇÃO.....	
2.MATERIAL E MÉTODO.....	
3.REVISÃO DE LITERATURA.....	
3.1. Bisfosfonatos.....	
3.2 Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos	
3.3 Bisfosfonatos na implantodontia.	
4.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	

RESUMO

Com o aumento da frequência da prescrição dos bisfosfonatos para pacientes com doenças ósseas metabólicas e prevenção de perda óssea, o objetivo do presente estudo foi revisar os efeitos adversos em pacientes com implantes dentários que se submeteram a terapia com os bisfosfonatos. Esse medicamento tem função de inibir a atividade dos osteoclastos pelo receptor RANK-L, o qual estimula a sofrerem apoptose e resulta na diminuição da reabsorção óssea. A osteonecrose é uma condição clínica caracterizada pela necrose do osso, ocasionada por fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea. Após uma administração do bisfosfonato por um longo período, pode causar uma incapacidade dos osteoclastos a reabsorverem o osso, gerando assim a destruição dos osteoblastos e osteócitos, o que resulta em uma matriz acelular no osso com degeneração dos capilares, perda da vascularização e aumento das chances de fraturas. A instalação de implantes em pacientes que fizeram ou fazem o uso de bisfosfonatos tem sido um grande fator de risco para a osteonecrose.

Palavras-chaves: osteonecrose; implantes dentários; bisfosfonatos.

ABSTRACT

With the increasing frequency of prescription of bisphosphonates for patients with metabolic bone diseases and prevention of bone loss, the aim of the present study was to review the adverse effects in patients with dental implants who underwent therapy with bisphosphonates. This drug has the function of inhibiting the activity of osteoclasts by the RANK-L receptor, which stimulates them to undergo apoptosis and results in a decrease in bone resorption. Osteonecrosis is a clinical condition characterized by bone necrosis, caused by systemic and local factors that compromise bone vascularization. After administration of bisphosphonate for a long period, it can lead to an inability of the osteoclasts to reabsorb bone, thus generating the destruction of osteoblasts and osteocytes, which results in an acellular matrix in the bone with degeneration of capillaries, loss of vascularization and increased chances of fractures. The installation of implants in patients who have taken or are using bisphosphonates has been a major risk factor for osteonecrosis.

Keywords: osteonecrosis; dental implants; bisphosphonates

1 INTRODUÇÃO

Em 1865, na Alemanha, foi realizado o primeiro estudo farmacêutico dos bisfosfonatos. Os primeiros relatos que relacionaram o uso da medicação com a reabsorção óssea e a calcificação heterotópica foram nos estudos de Martins em meados de 1960. (1,18)

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos que tem sido frequentemente indicado para prevenção de perda óssea em doenças ósseas metabólicas como osteoporose, metástase óssea, mieloma múltiplo, hiperparatiroidismo primário, osteogênese imperfeita, displasia óssea e doença do Paget do osso (2). Seu mecanismo de ação consiste na inibição da função dos osteoclastos onde diminuem potencialmente a reabsorção óssea e por consequência a diminuição da remodelação do osso (2).

Este medicamento apresenta-se em duas formas de administração, uma via oral e outra endovenosa, sendo que por via oral os mais comuns são Alendronato, Etidronato, Residronato, e por via venosa Ipamdronato e Pamidronato (3).

Os bisfosfonatos acumulam-se por longo período dentro da matriz óssea, mantendo-se no organismo por anos dependendo da duração do tratamento e do tipo de administração prescrita, onde gera a incapacidade dos osteoclastos na reabsorção óssea e consequentemente morte dos osteoblastos e osteócitos, deixando uma matriz acelular presente no osso, ou seja, sem vascularização, gerando uma alta susceptibilidade de fraturas. (1,2)

A osteonecrose foi conceituada pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) em 2007 como sendo uma área de exposição óssea na

maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam terapia com uso de bisfosfonato e que não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular (1,4). Os pacientes com osteonecrose podem apresentar dor, sangramento, edema, secreção purulenta e fístulas, tanto intra oral quanto extra oral, podendo apresentar também halitose e mobilidade dentária (4,5).

A implantodontia foi uma área que avançou muito nos últimos 50 anos, com um aumento na procura para a reabilitação oral em pacientes com perda parcial ou completa dos dentes. Para um bom prognóstico no tratamento é preciso ter osseointegração do implante, ou seja, uma boa ancoragem no tecido ósseo o qual suportará a carga funcional, entretanto, tem sido frequente o número de pacientes que são submetidos ao uso de bisfosfonatos e que apresentam diagnóstico de osteonecrose (6,9).

Este estudo tem como objetivo revisar a literatura disponível sobre a osteonecrose associada a utilização de bisfosfonatos e seus possíveis efeitos adversos em pacientes submetidos à instalação de implantes dentário

2 MATERIAL E MÉTODO

Após a definição da pergunta do estudo foi realizado buscas bibliográficas de artigos, teses e dissertações na língua portuguesa e inglesa e espanhola para obter o embasamento necessário para o estudo. A seleção das bases de dados Mesh, PubMed, Scopus, Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google Acadêmico foram definidas para se obter o maior número de artigos com evidência científica. Para realizar uma revisão de literatura sobre a osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonato em pacientes com implante dentário, a inclusão de artigos baseou-se com a seleção de títulos que estavam relacionados as palavras-chave: bisfosfonatos, osteonecrose, implantes dentários.

Foram excluídos os estudos com pacientes que desenvolveram osteonecrose como consequência do tratamento com radioterapia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1- Bisfosfonato

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato inorgânico, no qual o átomo central de oxigênio é substituído por um átomo central de carbono. (7) Esses medicamentos tem afinidade a hidroxiapatita do tecido ósseo onde induzem a apoptose dos osteoclastos no momento da reabsorção óssea e são utilizados no tratamento de diversas doenças com perda óssea por ter capacidade de inibição osteoclástica. (9). As doenças que estão relacionadas são: osteoporose, metástase óssea, mieloma múltiplo, hiperparatireoidismo primário, osteogênese imperfeita, displasia óssea e doença do Paget do osso. (2)

As duas classes dos bisfosfonatos são divididos conforme o seu mecanismo de ação, sendo eles os nitrogenados também denominados por primeira geração que são classificados pelo alendronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, ibandronato, risedronato e zolendronato, e os não nitrogenados ou segunda geração que são os etidronato, clodronato e tiludronato.

De acordo com Brats, em 2013, no Brasil os bisfosfonatos atualmente registrados são: pamidronato, ibandronato, alendronato, clodronato risedronato e ácido zoledrônico. Ainda, podem ser administrados por via oral ou por via intravenosa. (10)

O mecanismo de ação dos bisfosfonatos consiste basicamente em reduzir a reabsorção óssea e conseqüentemente aumentar a densidade óssea. (10). Após a absorção do medicamento ocorre uma ação em locais de intensa reabsorção, onde vão atingir os osteoclastos durante todo processo de remodelamento ósseo normal. Quando a medicação entra em contato com o citoplasma ocorre a apoptose celular por meio de produção de

metabólicos citotóxicos ou por inibição de sistemas enzimáticos. Ainda, também podem inibir a diferenciação de macrófagos em osteoclastos alterando a via celular do receptor ativador RANK seu ligante RANK-L e receptor osteoprotegerina (OPG) (12).

3.2 - Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos

A osteonecrose é definida como uma lesão não regenerativa deixando o osso da maxila ou mandíbula exposto, sendo um dos efeitos colaterais causados pelos bisfosfonatos (6) (10). No entanto, é caracterizada, segundo a OAMS, por estágios:

- Pacientes em risco: que fazem ou já fizeram o uso da medicação.
- Estágio zero: classificado pelos pacientes que apresentam alterações radiográficas e sintomas não específicos, além de evidencia clínica de osso necrótico.
- Primeiro estágio: osso necrótico exposto, assintomático, sem ausência de infecção.
- Segundo estágio: osso necrótico com a presença de sintomas e infecção (eritema podendo conter drenagem purulenta)
- Terceiro estágio: osso necrótico, sintomático, com presença de infecção em um ou mais sítios, fistula extra oral, fraturas patológicas e osteólise envolvendo o osso adjacente.

O tratamento para osteonecrose pode variar conforme seus estágios, para os pacientes em risco, não possui um tratamento específico, apenas a comunicação prévia dos riscos. No primeiro estágio é indicado apenas o bochecho com enxaguantes bucais como a clorexidina a 0,12 %. No segundo estágio é feita prescrição de analgésico para alívio da dor e antibiótico acompanhado por cultura microbiológica. Por conseguinte, no

terceiro estágio a conduta é semelhante ao segundo desde que seja realizado um debridamento conservador do tecido evitando um desgaste excessivo. (11,14,15,16)

O objetivo principal da atuação preventiva para os pacientes em risco ou do tratamento para aqueles que já desenvolveram a osteonecrose é a preservação da qualidade de vida, de maneira a prevenir novas áreas de necrose, quadros de infecção e principalmente a sintomatologia dolorosa. (4)

3.3 Bisfosfonatos na implantodontia.

O primeiro caso de osteonecrose em um paciente submetido a terapia de bisfosfonatos com implante dentário foi publicado em 1995. Desde então, vários estudos mostraram que há um aumento do número de casos. (9)

Em 2007, foram descritos 3 casos de osteonecrose em 11 mulheres que estavam em tratamento com o alendronato. (9)

Lopes-Cédrun *et al.*, em 2013, realizaram um estudo sobre a influência do uso dos bisfosfonatos em pacientes que receberam implantes. A pesquisa consistiu na avaliação de prontuário de nove pacientes que faziam o uso da medicação e haviam feito a instalação de implantes, os quais já estavam diagnosticados com a osteonecrose. Observaram que os bisfosfonatos prescritos foram os risedronato, ibandronato e alendronato, para tratamento de pacientes com osteoporose. Assim, no mesmo estudo, houve um período de 60 meses entre o início do tratamento com a medicação e o surgimento dos sintomas da osteonecrose, sendo que as lesões estavam localizadas ao redor dos implantes e após a instalação dos mesmos o tempo para o surgimento das lesões foram 34 meses. (16,17)

Em 2017, um estudo de revisão bibliográfica, concluíram que pacientes com histórico ou em uso de bisfosfonatos que foram submetidos a implantes osseointegrados apresentavam divergência na literatura relacionada a doença, desta forma não há um consenso entre os reais riscos de desenvolvimento da osteonecrose relacionado aos bisfosfonatos e uma relação à protocolos de prevenção de perda dos implantes. (3)

Coléte *et al*, em 2019, concluíram que os bisfosfonatos orais são capazes de desenvolver a osteonecrose e destacaram a atenção na reabilitação oral com implantes dentários, tanto em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos como em pacientes que apresentam doenças ósseas e grandes chances de utilização dessa medicação para tratamento. (7)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das discussões na literatura, podemos perceber que há uma influência negativa do uso dos bisfosfonatos em pacientes que são submetidos a instalação de implantes sendo contraindicado pelo alto risco de desenvolvimento da osteonecrose. É uma complicação séria que pode trazer sequelas aos pacientes, sendo de suma importância a prevenção pelo cirurgião dentista. É imprescindível a realização de anamnese completa para saber se o paciente utiliza ou já utilizou a medicação, sendo necessário a orientação de higiene bucal e eliminação de focos infecciosos em pacientes que fazem o uso de bisfosfonatos. Concluimos que, os profissionais da odontologia devem conhecer os riscos do desenvolvimento da osteonecrose, e suas consequências para se ter um melhor planejamento prévio à cirurgia de implantes dentários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Scarpa CL, Leite MCL, Lacerda TCJ, Arantes BCD Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio, Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde 2010; 12(1):86-92
- 2- Oliveira MA, Martins FM, Asahi DA, Santos PSS, Gallottini M. Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo; 2014;59(1):43-8.
- 3- Cerqueira FG, Cerqueira MRK, Ferreira JE, Corrêa OG, Stavile VAG Osseointegrated implants insertion in patients submitted to nitrogenated bisphosphonate treatment: literature review. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR V.20,n.1,pp.191-197 (Set - Nov 2017)
- 4- Brozoski AM, Traina AA, Deboni ZCM , Marques MM, Homem NM Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. Rev Bras Reumatol 2012;52(2):260-270
- 5- Leite BG, Motta S, Vivacqua C, Louro R Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários- relato de caso. Faculdade redentor Itaperuna Rio de Janeiro; 2015
- 6- Medeiros LI, Rebouças RCS, Souza Junior SAF, Araújo Neto HG, Pinheiro SS, Barroso FLM Implantes dentários e osteonecrose de maxilarias associadas ao bifosfonato: uma revisão integrativa Pesquisa, sociedade e desenvolvimento, [s. l.], v. 9, n. 10, p. e6519108622, 2020. doi: 10.33448/rsd-v9i10.8622
- 7- .Coléte , Hadad H, Momesso GAC, Santos Filho H, Fernandes B, Garcia Junior RI Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de

- bifosfonatos. Relato de caso e revisão de literatura. Arch Health Invest (2019) 8(1):20-27 <https://doi.org/10.21270/archi.v8i1.3129>
- 8- Chaves et al. Bifosfonatos e denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia: Revista brasileira multidisciplinar – Rebram, Vol. 21, n.2, 2018
- 9- Sánchez MM, Gil MF, García GR, Solo MD e Zaldívar SMD Bifosfonatos e implantes dentales, son incompatibles? Revisión de la literatura. rev esp cir oral maxilofac . 2016;38(3):128–135
- 10- Mendes MJ Bisfosfonatos: Aspectos de segurança revisão de literatura Faculdade de Ciências da Saúde. Porto: Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde; 2017
- 11- Oliveira SJS, Neto IO Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonato Braz. J. Surg. Clin. Res. V.14,n.1,pp.31-34 (Mar – Mai 2016)
- 12- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Eficácia e segurança do uso dos Bisfosfonatos por longo prazo para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. In: Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde BRATS. Ano VII, n.21, 2013, p. 1-14. Disponível em: Acesso em: 30 jun.2013.
- 13- Rigo FR, Gomes VF, Mayer L Osteonecrose Perimplantar Relacionada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão de Literatura. RvAcBO, 2017; 26(1):31-37
- 14- Araujo GP Bisfosfonatos e sua relação com a implantodontia: revisão de literatura. São Paulo: Faculdade sete Lagoas; 2018

- 15- Borges MO Instalação de implantes em pacientes que fazem uso de bisfosfonato: uma revisão de literatura. Porto Alegre: Faculdade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
- 16- Ferreira SPPA Os bisfosfonatos e sua relação com a osteonecrose dos maxilares: Uma revisão de literatura São Caetano do Sul: Faculdade de Sete Lagoas – Facsete; 2021
- 17- Lopes CJL, Sandromán GA, Peñarrocha MFJF, Limeres JDP Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg*, v.51, n.8, p.874-879, 2013.
- 18- Moraes CLS, Afonso PMA, Santos GR. Mattos PR, Oliveira FTM, Barbosa ZD, Duarte GB Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. *Rev. bras. odontol.*, Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 114-9, jul./dez. 2013