

Universidade Federal de Sergipe
Campus Universitário Professor Antônio Garcia Filho
Departamento de Odontologia de Lagarto

GABRIELA SANTIAGO LIMA

**RELAÇÃO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A
MEDICAMENTOS (OMAM) COM A REABILITAÇÃO ORAL IMPLANTO-
SUPPORTADA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso

**Lagarto
2019**

GABRIELA SANTIAGO LIMA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS (OMAM):
ESTADO DA ARTE E RELAÇÃO COM A REABILITAÇÃO ORAL IMPLANTO-
SUPPORTADA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação da UFS-SE, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Paulo Henrique Luiz de Freitas

**Lagarto
2019**

GABRIELA SANTIAGO LIMA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS (OMAM):
ESTADO DA ARTE E RELAÇÃO COM A REABILITAÇÃO ORAL IMPLANTO-
SUPPORTADA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação da
UFS, como parte dos requisitos necessários
à obtenção do título de bacharel em
Odontologia.

Aprovado em: ____ de _____ de 2019.

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Luiz de Freitas
Departamento de Odontologia - UFS

Prof. MSc. Gustavo Almeida Souza
Departamento de Odontologia - UniAGES

Prof. Dr. Márcio Taga Lima
Departamento de Odontologia - UFS

Lagarto
2019

AGRADECIMENTOS

Ao findar este trabalho preciso reconhecer e agradecer a todos que outrora contribuíram direta ou indiretamente para que eu pudesse concluí-lo com êxito. Em suma, agradeço:

A Deus, por me ter concedido foco e resistência em cada passo dado durante o processo da graduação;

Aos meus pais, que me incentivaram e não permitiram que eu desistisse em nenhum momento;

Ao meu professor e orientador Paulo Henrique, que durante meses me acompanhou pontualmente fornecendo todo auxílio para produção e conclusão desse trabalho;

Ao departamento de Odontologia - UFS/Lagarto pelo ensino de excelência, em especial a Paulo Henrique, Carlos Repeke e Gustavo Almeida pela colaboração e ensinamentos concedidos;

Por fim e não menos importante, agradeço aos amigos por compreenderem toda recusa e ausência temporária durante esse percurso.

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram
conquistadas do que parecia impossível”.*

(Charles Chaplin)

RESUMO

Os fármacos antireabsortivos e antiangiogênicos são drogas que, além de sua atuação farmacológica esperada, alteram o metabolismo dos tecidos. Entre os mais conhecidos da classe antireabsortiva, os bisfosfonatos, considerados potentes inibidores osteoclásticos, são utilizados na terapia de malignidades ósseas, osteoporose e osteopenia. Esses fármacos atuam na reabsorção óssea e podem influenciar a reabilitação oral com implantes dentários nos pacientes usuários. O objetivo desse trabalho é propiciar uma revisão integrativa da literatura científica direcionada à reabilitação com implantes osseointegráveis em pacientes usuários de fármacos que podem induzir o surgimento da OMAM, proporcionando ao cirurgião dentista uma visão clínica de como proceder no tratamento desses casos. Após análise bibliográfica, conclui-se que a instalação de implantes em usuários de drogas antireabsortivas não está absolutamente contraindicada, desde que um protocolo clínico-terapêutico seja seguido de maneira completa e individualizada.

Palavras-chave: Revisão do estado de arte. Implantes Dentários. Osteonecrose associada a bisfosfonatos.

ABSTRACT

Antiresorptive and antiangiogenic drugs, in addition to their expected pharmacological action, may produce undesirable, severe side effects. Bisphosphonates, for instance, are potent osteoclast inhibitors used in the treatment of bone malignancies, osteoporosis and osteopenia. These drugs act on bone resorption and can influence oral rehabilitation with dental implants if a side such as medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) arises. This study is an integrative review of the scientific literature concerning the use of dental implants in patients receiving drugs that can induce MRONJ with the intention of providing the clinician with guidance on how to best manage such cases. Based on the findings and on the experiences reported, it appears that implant placement in patients receiving antiresorptive and antiangiogenic drugs is not absolutely contraindicated, provided that a clinical treatment protocol is delivered in a thoughtful, individualized manner.

Keywords: Review Literature as Topic. Dental Implants. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Tipos de bisfosfonatos	16
Quadro 2 – Estadiamento da OMAM e seus respectivos tratamentos	18

Sumário

1	Introdução.....	10
2	Materiais e Métodos.....	13
3	Revisão da Literatura.....	14
4	Discussão.....	21
5	Conclusão.....	24
	Referências.....	25

1 INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade é uma realidade para o homem contemporâneo, fato que vem contribuindo para modificação do formato triangular da pirâmide etária mundial para outro, de tendência retangular, entre os anos de 2002 e 2025. Tal modificação da distribuição etária deve-se, principalmente, ao aumento da proporção de pessoas com 60 anos ou mais em relação a crianças e jovens. Tendo em vista este cenário, há uma necessidade de oportunizar uma melhor qualidade de vida para aquele segmento da população, assumindo a saúde bucal do idoso um papel fundamental para manutenção do bem-estar global do indivíduo. Dentre as inconveniências bucais que acometem a população da terceira idade, a perda dentária é a mais frequentemente encontrada, provocando um aumento da demanda por reabilitação oral (MARTIN *et al.*, 2005; ROSA *et al.*, 2008). Nesse contexto, a instalação de implantes apresenta-se como uma opção bem estabelecida para a restauração da funcionalidade e da estética do sistema estomatognático. Para que a restauração seja bem-sucedida, entretanto, é necessário que o implante passe por um processo de osseointegração que envolve uma série de eventos intra- e extracelulares com a participação de células sanguíneas e ósseas, como osteoblastos e osteoclastos (LIEVORE DE BRANDÃO *et al.*, 2010). A osseointegração é um fenômeno tecidual intrincado e que pode ser negativamente afetado por condições como o tabagismo e/ou o uso de medicamentos (JUNG *et al.*, 2018).

Observa-se que a melhora na qualidade de vida e conseqüente envelhecimento da população mundial estão associadas ao aumento da ingestão de medicamentos usados no tratamento de enfermidades como osteoporose e câncer. Tais fármacos podem interferir no metabolismo tecidual de forma indesejada, influenciando os resultados da terapia com implantes dentais. Sabe-se, por exemplo, que medicamentos antireabsortivos e antiangiogênicos interferem em vários estágios da remodelação óssea. Tal interferência ocorre na diferenciação e função dos osteoclastos e pode comprometer a terapêutica com implantes, uma vez que a reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos, exerce papel importante em vários estágios da osseointegração (JUNG *et al.*, 2018; STAVROPOULOS *et al.*, 2018).

Uma classe de medicamentos potencialmente indutores de osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM) é a dos antiangiogênicos. Essas drogas agem interferindo na formação de novos vasos sanguíneos através de sua ligação a moléculas de sinalização, e são eficazes na terapêutica de

tumores gastrointestinais, carcinomas de células renais e tumores neuroendócrinos (RUGGIERO *et al.*, 2014). Além da OMAM, os indivíduos que usam esses fármacos estão sujeitos a desenvolver infecções e hipocalcemia.

Já no tocante aos fármacos antireabsortivos, os bisfosfonatos são potentes inibidores osteoclásticos usados na terapia de doenças que afetam o metabolismo ósseo (osteoporose e doença de Paget) e em tumores malignos com reflexo no tecido ósseo (mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e câncer de próstata). Os bisfosfonatos são análogos químicos do ácido pirofósforico e, com relação à estrutura química de sua cadeia molecular, apresentam-se sob duas formas: 1) bisfosfonatos não-nitrogenados, que provocam a apoptose dos osteoclastos e minimizam a reabsorção óssea, e 2) bisfosfonatos nitrogenados, que interrompem a via do maleonato, provocando a morte celular e afetando diretamente a reabsorção óssea. A utilização desse fármaco pode produzir efeitos colaterais adversos, entre eles a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM). O denosumabe é outro agente antireabsortivo que, mais precisamente, age como um anticorpo humanizado do RANKL. Sua ação está diretamente ligada à inibição da função dos osteoclastos através do bloqueio da ligação do RANKL ao RANK (FERREIRA JUNIOR; CASADO; BARBOZA, 2007; IZQUIERDO; OLIVEIRA; WEBER, 2011; MADRID; SANZ, 2009; MARX *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2014; STAVROPOULOS *et al.*, 2018).

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos foi primeiramente descrita em 2003 por Robert Marx no estudo intitulado *Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*, sendo relatada, nos anos subseqüentes, por diversos autores. Em 2007, a condição foi definida pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* como osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. Porém, em 2014, a AAOMS recomendou a alteração da denominação para osteonecrose associada ao uso de medicamentos (OMAM), devido ao número crescente de casos de osteonecrose associados a outros fármacos (ALVES DE ARAÚJO; SILVA COUTO; DE BARROS, 2017; FERREIRA JUNIOR; CASADO; BARBOZA, 2007; IZQUIERDO; OLIVEIRA; WEBER, 2011; RUGGIERO *et al.*, 2014).

Embora objeto de grande escrutínio científico, a fisiopatologia da OMAM ainda não é clara. Essa entidade clínica parece resultar de uma associação entre falhas no metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização, supressão da imunidade inata ou adquirida, deficiência de vitamina D e uso de drogas antireabsortivas ou antiangiogênicas. Os fatores de risco para o desencadeamento da OMAM são agrupados em fatores relacionados a

medicação, fatores locais, demográficos, sistêmicos e genéticos (GALLEGO FLORES *et al.*, 2012; RUGGIERO *et al.*, 2014; TROELTZSCH *et al.*, 2016).

Tendo em vista a importância de uma avaliação abrangente da saúde geral do paciente e da compreensão de seu histórico médico para o sucesso da reabilitação oral com implantes, o objetivo desse trabalho é propiciar uma revisão integrativa da literatura científica direcionada à reabilitação com implantes osseointegráveis em pacientes usuários de fármacos que podem induzir o surgimento da OMAM, proporcionando ao cirurgião dentista uma visão clínica de como proceder no tratamento desses casos.

2 METODOLOGIA

Esse trabalho constituiu-se de uma revisão integrativa da literatura com busca de dados nas bases PubMed e SciELO centrada nas palavras-chave “biphosphonates”, “osteonecrosis of the jaw”, “dental implants”, “peri-implantitis”, “clinical success”, “osseointegration”, “drugs antiresorptive” e “drugs antiangiogenic” associadas ao operador booleano “AND”. A busca incluiu artigos publicados entre os anos de 2005 a 2018. Além disso, uma busca manual das listas de referências dos artigos selecionados foi realizada com o intuito de identificar artigos científicos relevantes que não haviam sido encontrados na busca inicial. Do material bibliográfico encontrado, foram selecionadas as referências consideradas relevantes para o cumprimento do objetivo desse trabalho.

3 REVISÃO DA LITERATURA

É notório, na população mundial, o crescimento da proporção de indivíduos com 60 anos ou mais em relação a qualquer outra faixa etária, resultando no envelhecimento populacional rápido e intenso devido ao aumento da expectativa de vida. Assim, os profissionais de saúde devem buscar meios de proporcionar uma melhor qualidade de vida a esse segmento da população. A saúde bucal é um ponto fundamental para conservação do bem estar global do idoso, uma vez que a sua ausência pode ter efeitos deletérios do ponto de vista nutricional, físico, mental e social. Apesar das melhorias na saúde bucal do idoso, a perda dentária continua sendo um problema significativo para essa parcela da população, trazendo perda de função, desarmonia estética e efeitos psicológicos negativos. Embora a restauração do espaço edêntulo com próteses fixas ou removíveis permaneça sendo uma opção de tratamento, o advento do implante dentário vem se tornando preponderante no processo de reabilitação oral (MARTIN *et al.*, 2005; ROSA *et al.*, 2008; YIP *et al.*, 2012).

Concomitantemente à melhoria na qualidade de vida dos idosos, há um aumento na ingestão de fármacos para o tratamento de condições médicas (osteoporose e câncer) de alta prevalência entre indivíduos da terceira idade. Em relação direta com a Odontologia, é sabido que alguns medicamentos antireabsortivos e antiangiogênicos podem interferir negativamente no metabolismo esquelético e afetar a terapia com implantes dentários, pois a reabsorção óssea, fase fundamental para o processo de osseointegração, é comprometida (JUNG *et al.*, 2018; STAVROPOULOS *et al.*, 2018).

Os fármacos antireabsortivos, apesar das diferenças em seus mecanismos de ação, são drogas que interferem no metabolismo ósseo com o objetivo de diminuir a remodelação e reabsorção óssea, inibindo a diferenciação e função normal dos osteoclastos. Esses fármacos são usados no tratamento da osteoporose e de malignidades com reflexo no sistema esquelético e tem o objetivo terapêutico de aumentar a densidade óssea, prevenindo fraturas e a disseminação metastática. Os bisfosfonatos são os antireabsortivos mais conhecidos. Considerados análogos químicos do ácido pirofosfórico, diferem dessa substância por conter uma ligação fósforo-carbono-fósforo em vez da ligação fósforo-oxigênio-fósforo encontrada no pirofosfato. Quanto à estrutura química da cadeia molecular, os bisfosfonatos apresentam-se sob duas formas: 1) bisfosfonatos não-nitrogenados, que bloqueiam a função dos osteoclastos,

provocando a apoptose dos mesmos após serem metabolizados no citosol e transformados em análogos do trifosfato de adenosina e 2) bisfosfonatos nitrogenados, que interrompem a via do maleonato, provocando morte celular e afetando diretamente a reabsorção óssea (ALVES DE ARAÚJO; SILVA COUTO; DE BARROS, 2017; BARON; FERRARI; RUSSELL, 2011; FERREIRA JUNIOR; CASADO; BARBOZA, 2007; IZQUIERDO; OLIVEIRA; WEBER, 2011; STAVROPOULOS *et al.*, 2018).

Os bisfosfonatos são excretados unicamente pela via renal e podem ser administrados por via oral ou intravenosa (Tabela 1). Os bisfosfonatos orais surgiram em 1995 e são frequentemente usados no tratamento da osteoporose, atuando na inibição da reabsorção do osso trabecular por osteoclastos, preservando assim a sua densidade. Para este fim, geralmente são prescritos o etidronato, risedronato, tiludronato e alendronato. Ademais, também são usados para tratar osteopenia e condições menos comuns como doença de Paget e a osteogênese imperfeita da infância. Por sua vez, os bisfosfonatos intravenosos, disponibilizados em 1996, são principalmente utilizados e eficazes na terapêutica de doenças relacionadas ao câncer (hipercalcemia de malignidade, câncer de mama e próstata e mieloma múltiplo). Esse tipo de bisfosfonato também atua na inibição do aparecimento de novas metástases ósseas e prevenção da progressão daquelas já existentes. São destinados a esse uso devido a capacidade de aumentar a densidade mineral óssea e eliminar osteoclastos que respondem à liberação de substâncias similares ao paratormônio pelos tumores ósseos. Frequentemente, o pamidronato e o ácido zoledrônico são utilizados com esses fins terapêuticos (ASSAEL, 2011; LAZAROVICI *et al.*, 2010; MADRID; SANZ, 2009; MARX *et al.*, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2014).

O denosumab, um anticorpo monoclonal humanizado do RANKL, é outro agente antireabsortivo relevante. Trata-se de uma imunoglobulina da subclasse IgG2 que tem sua meia vida prolongada devido a sua massa molecular e atua diretamente na inibição do desenvolvimento, ativação e sobrevivência dos osteoclastos através do bloqueio da ligação do RANKL ao seu receptor RANK. Esse fármaco, portanto, tem um mecanismo de ação diverso daquele dos bisfosfonatos (que precisam ser internalizados pelos osteoclastos), atuando no meio extracelular e sem apresentar ligação à matriz óssea. Normalmente, o denosumab é usado para prevenção de fraturas ósseas em pacientes com osteoporose e também é eficaz na redução de metástases esqueléticas, sendo contra-indicado na terapêutica do mieloma múltiplo (BARON; FERRARI; RUSSELL, 2011; RUGGIERO *et al.*, 2014).

Quadro 1. Diferentes tipos de bisfosfonatos

Nome Genérico	Nome comercial	Nitrogenado?	Administração
Alendronato	Bonalen Endrox Fosamax Fosavance Osteoral	Sim	Oral
Clodronato	Bonefos	Não	Oral/IV
Etidronato	Didronel	Não	Oral
Ibandronato	Bondronat Boniva	Sim	Oral/IV
Pamidronato	Aredia	Sim	IV
Risedronato	Actonel	Sim	Oral
Tiludronato	Skelid	Não	Oral
Zolendronato	Zometa	Sim	IV

Os fármacos antiangiogênicos, por sua vez, são drogas que interferem na formação de novos vasos sanguíneos, interrompendo a cascata de sinalização da angiogênese através da ligação a diversas moléculas dessa cascata. São eficazmente usados no tratamento de tumores gastrointestinais, carcinomas de células renais e tumores neuroendócrinos (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Indivíduos que se submetem à terapia com fármacos antireabsortivos e antiangiogênicos estão sujeitos a reações adversas, entre elas a osteonecrose dos maxilares associadas ao uso medicamentos (OMAM). Essa condição foi primeiramente descrita em 2003 por Robert Marx no estudo *Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*, sendo relatada, nos anos subseqüentes, por diversos autores. Em 2007, foi definida pela *American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS)* como osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, tendo sua nomenclatura modificada, em 2014, para osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM), devido ao número crescente de casos de osteonecrose dos maxilares associados a fármacos diversos dos bisfosfonatos (ALVES DE ARAÚJO; SILVA COUTO; DE BARROS, 2017; FERREIRA JUNIOR; CASADO; BARBOZA, 2007; IZQUIERDO; OLIVEIRA; WEBER, 2011; RUGGIERO *et al.*, 2014).

Para diagnóstico desse efeito colateral potencialmente devastador, a AAOMS definiu 3 características fundamentais: 1) tratamento atual ou prévio com agentes antireabsortivos ou antiangiogênicos, 2) osso exposto que pode ser sondado por uma fistula intra- ou extraoral na região maxilofacial e que persiste por mais de 8 semanas, e 3) ausência de histórico de radioterapia dos maxilares. Embora sejam conhecidos os mecanismos potenciais, a etiologia da OMAM ainda não é clara e a patogênese parece ser multifatorial, conseqüente a uma associação entre metabolismo ósseo alterado, trauma local, infecção, hipovascularização, supressão da imunidade inata ou adquirida, deficiência de vitamina D e uso de drogas antireabsortivas ou antiangiogênicas. Os fatores de risco da OMAM podem estar relacionados à medicação (tipo de medicação, indicação terapêutica e duração da terapia), a condições locais (tratamento cirúrgico, fatores anatômicos e doenças orais concomitantes), sistêmicas (idade avançada, tabagismo, terapia com corticoesteróide e comorbidades como diabetes) e genéticas (GALLEGO FLORES *et al.*, 2012; GIOVANNACCI *et al.*, 2016; KWON *et al.*, 2014; RUGGIERO *et al.*, 2014; TROELTZSCH *et al.*, 2016).

Para um melhor direcionamento de diagnóstico, tratamento e prognóstico dos indivíduos com OMAM, a AAOMS propôs o estadiamento da doença, sendo o tratamento direcionado e específico para cada estágio (tabela 2) (FERREIRA JUNIOR; CASADO; BARBOZA, 2007; RUGGIERO *et al.*, 2014).

Quadro 2- Estadiamento da OMAM e suas respectivas abordagens de tratamento

Estadiamento	Características	Tratamento
Paciente em risco	Fazem uso de bisfosfonato, mas não apresentam exposição óssea	Não necessitam de tratamento, mas devem ser informados sobre o risco de desenvolver OMAM
Estágio 0	Pacientes que não possuem osso necrótico, mas apresentam sinais clínicos e radiográficos	Uso de medicamentos para dor crônica, antibioticoterapia para controle de infecção, quando necessário, e monitoramento rigoroso para evitar a progressão para um estágio mais elevado.
Estágio 1	Presença de osso necrótico em pacientes assintomáticos e sem sinais de infecção	Uso de colutórios antimicrobianos como a clorexidina 0,12%. Nenhum tratamento cirúrgico imediato é necessário.

Estágio 2	Pacientes sintomáticos com exposição de osso necrótico e sinais de infecção	Uso de colutórios antimicrobianos associados a antibioticoterapia. Terapia operatória direcionada a redução do acúmulo de biofilme em osso exposto.
Estágio 3	Pacientes que apresentam osso necrótico associado a fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise	Desbridamento e ressecção associada a antibioticoterapia. E alguns casos, reconstrução imediata com placa de reconstrução ou obturados após a ressecção

A reabilitação oral com implantes dentários tornou-se um método de tratamento eficaz e bem estabelecido na Odontologia contemporânea. O sucesso de reabilitações implanto-suportadas está diretamente relacionado ao processo de osseointegração, que é dependente de vários processos biológicos como o recrutamento e migração de células osteogênicas para a região do implante, neoformação e remodelação óssea. Por sua vez, o insucesso dessa terapia é multicausal, sendo a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM) uma possibilidade que deve ser discutida com pacientes que buscam a reabilitação com implantes dentários. Informações sobre a associação de implantes dentários com o desenvolvimento da OMAM ainda são escassas, muito embora essa entidade clínica apresente como um dos fatores predisponentes ao seu aparecimento o trauma cirúrgico (LAZAROVICI *et al.*, 2010; LUCIANO BONATELLI BISPO, 2013; RUGGIERO *et al.*, 2014).

Embora não existam diretrizes para o manejo e considerações sobre o prognóstico dos implantes dentários instalados em pacientes que fazem uso de medicação antirreabsortiva ou antiangiogênica, evidências científicas mostram que o risco de falha do implante não é aumentado em usuários dessas classes farmacológicas, principalmente aqueles que usam bisfosfonatos por via oral para o tratamento de osteoporose. Parece haver um pensamento dominante de que, apesar de alguns casos relatados de surgimento da OMAM ao redor de implantes dentários, o tratamento com implantes é viável e previsível em pacientes que recebem baixas doses de medicação antireabsortiva. Por outro lado, a AAOMS relata que a prevalência da OMAM é maior quando os bisfosfonatos são administrados por via intravenosa, levantando-se uma possível contraindicação para a colocação de implantes em pacientes sob terapia intravenosa de bisfosfonatos no tratamento de doenças oncológicas (GIOVANNACCI *et al.*, 2016; TALLARICO *et al.*, 2016; TROELTZSCH *et al.*, 2016).

Além da via de administração, a potência e duração do uso de fármacos antireabsortivos influenciam a reabilitação com implantes. Apesar dos benefícios a curto prazo na cicatrização de implantes e diminuição de risco da OMAM após a descontinuação da medicação antireabsortiva ainda não estarem claros, a AAOMS recomenda, em pacientes usuários de bisfosfonatos por mais de três anos antes de cirurgia eletiva, que a medicação seja descontinuada pelo menos 3 meses antes e 3 meses após a instalação do implante, uma abordagem conhecida como “*drug holiday*” (MADRID; SANZ, 2009; MOZZATI *et al.*, 2015; TALLARICO *et al.*, 2016).

Apesar do procedimento cirúrgico ser considerado um fator de risco local para o desenvolvimento da OMAM, informações heterogêneas são encontradas no tocante à cirurgia de instalação de implantes. Nesse contexto, o surgimento da OMAM em associação à reabilitação com implantes pode ser considerada espontânea ou relacionada ao trauma cirúrgico. A OMAM que é desencadeada pouco tempo após a cirurgia para instalação do implante é considerada uma complicação associada ao processo cirúrgico; por outro lado, se a OMAM ocorre 6 meses após a cirurgia eletiva, ou se surgir relacionada a implantes que foram colocados alguns anos antes do início da terapia com bisfosfonatos, ela é tida como espontânea (KWON *et al.*, 2014; LAZAROVICI *et al.*, 2010).

A localização dos implantes dentários tem sido considerado outro fator de risco para o desenvolvimento da OMAM. Implantes inseridos na região posterior de mandíbula e maxila parecem estar sob maior risco de desenvolvimento da OMAM quando comparados a implantes instalados na região anterior dos maxilares. Ademais, quando o plano de tratamento envolve a inserção de implantes em múltiplos sextantes, recomenda-se tratar 1 sextante por vez, associado a terapia com colutório antisséptico e acompanhamento sem doença por pelo menos 2 meses antes do início da reabilitação em um novo sextante (GIOVANNACCI *et al.*, 2016; GRANT *et al.*, 2008; JACOBSEN *et al.*, 2013).

Como complicadoras dos fatores de riscos locais que podem provocar o surgimento da OMAM, as doenças orais concomitantes (cárie e doença periodontal, principalmente) devem ser identificadas e controladas, uma vez que desencadeiam processos infecciosos que podem comprometer o sucesso com implantes. Tendo em vista esse contexto, recomenda-se que um planejamento terapêutico específico para o paciente em risco de desenvolver OMAM seja estabelecido e seguido desde antes do início da reabilitação com implantes. Tal protocolo deve incluir ações como higiene profissional, eliminação de todos os focos de infecção, tratamento restaurador ou cirúrgico de todos os dentes

comprometidos ou com mau prognóstico, tratamento periodontal e avaliação da adequação das próteses removíveis ou fixas existentes, no intuito de reduzir o risco de desenvolver OMAM e,consequentemente, comprometer o sucesso da terapia com implantes dentários (GIOVANNACCI *et al.*, 2016; TALLARICO *et al.*, 2016).

4 DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos, fármacos antireabsortivos mais conhecidos, são usados na terapêutica de doenças que afetam o metabolismo ósseo (osteoporose, osteopenia e metástases ósseas) e no tratamento de câncer de mama, próstata e mieloma múltiplo. A potência, dosagem e a via de administração destes fármacos são fatores de risco para o desenvolvimento da OMAM. A administração por via intravenosa parece estar relacionada a um maior número de casos de OMAM, ao passo que uma pequena quantidade de casos foram atribuídos à administração por via oral desse fármaco. A AAOMS confirma essa correlação, relatando que o risco de OMAM em indivíduos expostos ao ácido zoledrônico no tratamento de câncer é de aproximadamente 1% (100 casos por 10.000 pacientes), enquanto a estimativa foi de 0,1% (10 casos por 10.000 pacientes) em indivíduos que recebiam bisfosfonatos orais para o tratamento de osteoporose (MADRID; SANZ, 2009; RUGGIERO *et al.*, 2014).

Apesar das informações inconsistentes relacionadas ao uso de implantes dentários em pacientes usuários de bisfosfonatos, esse procedimento de reabilitação oral não está absolutamente contraindicado para esse grupo de indivíduos. Está bem estabelecido o pensamento de que indivíduos que utilizam bisfosfonatos orais para tratamento de osteoporose não possuem risco aumentado de falha do implante ou de desenvolvimento da OMAM. Essa afirmação é consistente com o estudo observacional prospectivo de Tallarico *et al.* (2016), que mostrou uma taxa de sobrevivência de implantes e próteses de 99% e 100%, respectivamente, em pacientes usuários de alendronato por pelo menos 3 anos antes da colocação dos implantes. Madrid & Sanz (2009) concluíram que a instalação de implantes osseointegráveis em usuários de bisfosfonatos orais por até 5 anos pode ser considerado um procedimento seguro. Ademais, Koka *et al.* (2010), através de um estudo retrospectivo em mulheres na pós-menopausa em uso de bisfosfonatos orais, sugeriram que esse procedimento de reabilitação é seguro e previsível, uma vez que dos 121 implantes, 120 sobreviveram no grupo de usuários de bisfosfonatos, sem nenhuma apresentação de OMAM, enquanto 163 de 166 implantes sobreviveram no grupo controle. Em contrapartida, há um consenso geral da contraindicação de terapia com implantes dentários em pacientes usuários de bisfosfonatos pela via intravenosa (GIOVANNACCI *et al.*, 2016; KOKA; BABU; NORELL, 2010; MADRID; SANZ, 2009; TALLARICO *et al.*, 2016).

O trauma cirúrgico associado à reabilitação oral com implantes dentários apresenta-se como um fator de risco local para a OMAM. Por outro lado, há relatos de desenvolvimento espontâneo dessa condição em pacientes usuários de bisfosfonatos após a inserção do implante, como complicação tardia. De fato, Kwon et al. (2014) observaram que muitos pacientes usuários de bisfosfonatos desenvolveram OMAM após um período de osseointegração bem-sucedida do implante (média de 35 meses após a cirurgia de instalação). Lazarovici et al. (2010) concluíram, através da análise de uma série de 27 casos de OMAM associada a implantes dentários, que somente 22,2% dos casos foram relacionados com o trauma cirúrgico, enquanto 77,8% evoluíram espontaneamente como complicação tardia nos pacientes que receberam implantes dentários após o início da terapia com bisfosfonatos (KWON *et al.*, 2014; LAZAROVICI *et al.*, 2010).

A localização dos implantes foi considerada um importante fator de risco para o desencadeamento da OMAM, uma vez que as regiões posteriores de maxila e mandíbula apresentam maior índice de falha dos implantes quando comparados aos implantes inseridos na região anterior dos maxilares. Jacobsen et al. (2013) confirmaram essa proposição relatando a falha de 9 dentre 12 implantes inseridos na mandíbula e/ou maxila posterior. Da mesma forma, Giovannacci et al. (2016), em uma análise de 15 casos de OMAM ao redor de implantes dentários, relataram uma frequência maior de casos nas regiões posteriores de mandíbula e de maxila, sugerindo que essas regiões deveriam receber uma maior atenção quando for necessária sua reabilitação com implantes (GIOVANNACCI *et al.*, 2016; JACOBSEN *et al.*, 2013).

Sendo o paciente candidato à reabilitação oral com implantes dentários, o mesmo deve ser questionado sobre terapia com bisfosfonatos, incluindo o tipo de medicação usada e a duração, dosagem e via de administração antes da cirurgia. Os riscos potenciais da OMAM devem ser explicados ao paciente antes da inserção do implante e uma avaliação completa e individual deve ser feita para A) identificação e eliminação de todos os focos infecciosos existentes, B) conhecimento do quadro sistêmico do paciente, reconhecendo comorbidades (diabetes) que possam aumentar o risco de OMAM, e C) determinação de um protocolo clínico-terapêutico anterior à instalação do implante no intuito de adequar o paciente e suas condições à reabilitação oral. Quando o implante é planejado, recomenda-se a administração de uma profilaxia antimicrobiana perioperatória semelhante àquela usada em outros procedimentos cirúrgicos. Além disso, deve-se levar em conta a suspensão do uso do fármaco por pelo menos 3 meses antes e 3 meses depois da inserção do implante em pacientes

usuários de bisfosfonatos por mais de 3 anos. Após a instalação dos implantes dentários, o paciente tem de ser criteriosamente acompanhado clínica e radiograficamente (GRANT *et al.*, 2008; JACOBSEN *et al.*, 2013; TALLARICO *et al.*, 2016; WALTER *et al.*, 2016).

5 CONCLUSÃO

Apesar do risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares associado ao uso de medicamentos (OMAM), existem evidências do sucesso da terapia com implantes em pacientes usuários de fármacos antireabsortivos. O risco para a OMAM é menor em pacientes que recebem bisfosfonatos orais do que os bisfosfonatos intravenosos, parecendo não afetar significativamente o sucesso da reabilitação com implantes. Em particular, esse risco parece aumentar se o implante estiver localizado na região posterior de mandíbula e maxila e se a duração de uso dos bisfosfonatos for superior a 3 anos. O paciente precisa estar ciente sobre o risco de desenvolver a condição, e uma avaliação individual e completa é essencial para compreensão do histórico médico e odontológico visando determinar um protocolo clínico-terapêutico que viabilize a reabilitação oral com implantes dentários nesse subgrupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

ALVES DE ARAÚJO, Diogo; SILVA COUTO, Joice; DE BARROS, Lilian. RELAÇÃO ENTRE BISFOSFONATO E PERIIMPLANTITE: Uma revisão sistemática de literatura. **Psicologia e Saúde em Debate**, v.3, n.1, p.1-11, 2017.

ASSAEL, Leon A. Bisphosphonates and Oral Health: Primer and an Update for the Practicing Surgeon. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v.23, p.443-453, 2011.

BARON, Roland; FERRARI, Serge; RUSSELL, R. Graham G. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. **Bone**, v.48, p.677-692 2011

BONATELLI BISPO, Luciano. Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Odontologia** v. 70, p. 196–201 , 2013.

FERREIRA JUNIOR, Clébio Derocy; CASADO, Priscila Ladeira; BARBOZA, Eliane Dos Santos Porto. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. **Revista de Periodontia** , v.17, n.3, p.24-30, 2007.

GALLEGO FLORES, Adela *et al.* Systematic Literature Review of Biphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis. **Reumatología Clínica (English Edition)**, v.9, n.3, p.172-177, 2012.

GIOVANNACCI, Ilaria *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: Implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? **Journal of Craniofacial Surgery**, v.23, n.3, p.697-701, 2016.

GRANT, Bao Thy *et al.* Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.66, p.223-230, 2008.

IZQUIERDO, Cristina de Moraes; OLIVEIRA, Marília Gerhardt; WEBER, João Batista Blessmann. Therapy with bisphosphonates: implications for dental patient - literature review. **RFO, Passo Fundo**, v.16, n.3, p.347-352, 2011.

JACOBSEN, Christine *et al.* Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: Clinical observations. **Clinical Oral Investigations**, v.17, p.167-175, 2013.

JUNG, Ronald E. *et al.* Group 1 ITI Consensus Report: The influence of implant length and design and medications on clinical and patient-reported outcomes . **Clinical Oral Implants Research**, v.29, p.69-77, 2018.

KOKA, Sreenivas; BABU, Nivedhitha Malli Suresh; NORELL, Aaron. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. **Journal of Prosthodontic Research**, v.54, p.108-111, 2010.

KWON, Tae Geon *et al.* Osteonecrosis associated with dental implants in patients

undergoing bisphosphonate treatment. **Clinical Oral Implants Research**, v.0, p.1-9, 2014.

LAZAROVICI, Towy Sorel *et al.* Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Associated With Dental Implants. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.68, p.790-796, 2010.

LIEVORE DE BRANDÃO, Marcelo *et al.* Superfície dos implantes osseointegrados X resposta biológica Dental implants surface X biological response: a literature review. **Caderno Científico REVISTA IMPLANTNEWS**, v.7, n.1, p.95-101, 2010.

MADRID, Carlos; SANZ, Mariano. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. **Clinical Oral Implants Research**, v.20, p.87-95, 2009.

MARTIN, Brian W. *et al.* Envelhecimento Ativo: uma política de saúde. **The Lancet**, 2005.

MARX, Robert E. *et al.* Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.63, p.1567-1575, 2005.

MOZZATI, Marco *et al.* Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. **The Journal of craniofacial surgery**, v.26, p.749-755, 2015.

ROSA, Lâner Botrel *et al.* Odontogeriatría – a saúde bucal na terceira idade. **Revista da Faculdade de Odontologia - Universidade de Passo Fundo**, v. 13, n. 2, p. 82-86, 2008.

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**, v.72, p.1938-1956, 2014.

STAVROPOULOS, Andreas *et al.* The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Implants Research**, v.29, p.54-92, 2018.

TALLARICO, Marco *et al.* Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. **Clinical Oral Implants Research**, v.0, p.1-7, 2016.

TROELTZSCH, Matthias *et al.* Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, 2016.

WALTER, Christian *et al.* Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. **International journal of implant dentistry**, v.2, n.9. p.1-15, 2016.

YIP, Julie K. *et al.* Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. **Journal of Clinical Periodontology**, v.39, p.408-414, 2012.