

FACULDADE MERIDIONAL – IMED

CURSO DE ODONTOLOGIA

ROBERTA SCARIOT

**BIFOSFONATOS E IMPLICAÇÕES EM ODONTOLOGIA: REVISÃO E
ANÁLISE CRÍTICA DA LITERATURA**

PASSO FUNDO

2018

ROBERTA SCARIOT

**BIFOSFONATOS E IMPLICAÇÕES EM ODONTOLOGIA: REVISÃO E
ANÁLISE CRÍTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela acadêmica de Odontologia Roberta Scariot, da Faculdade Meridional - IMED, como requisito para obtenção de grau em Odontologia.

PASSO FUNDO

2018

ROBERTA SCARIOT

**BIFOSFONATOS E IMPLICAÇÕES EM ODONTOLOGIA: REVISÃO E
ANÁLISE CRÍTICA DA LITERATURA.**

Professor orientador:

Prof. Ms. Alexandre Basualdo

PASSO FUNDO

2018

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por tudo o que tens me proporcionado nesses anos.

À minha filha Milena Christine Polli, que sem medir esforços me apoiou em todos os momentos desses longos anos de estudo, tendo paciência e compreensão nas minhas ausências como mãe, amiga e companheira. Sabemos que todo esse esforço só nos tornou mais fortes, unidas e que sempre buscamos o mesmo objetivo, sermos melhores.

À minha mãe Neusa, por todo o seu esforço, dedicação e incentivo. Ao meu pai Pedro (in memoriam) que mesmo não estando mais presente fisicamente, sei que de onde está (lá de cima), me guia a todo momento, e no início desta caminhada foi muito presente como sempre em minha vida. Agradeço pela educação, valores, princípios, exemplo de determinação, e acima de tudo pelo amor incondicional e incentivo constante para a concretização deste objetivo.

Obrigada por tudo, sem vocês nunca seria quem sou neste momento. AMO VOCÊS!

Aos demais familiares que sempre estiveram me ajudando com muito apoio e incentivo. Obrigado por tudo. Enfim, a todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos à mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

Ao meu namorado Paulo Ricardo pelo apoio, compreensão, dedicação, companheirismo e incentivo, sua participação nesse período contribuiu muito para minha caminhada. Obrigada por ser, acima de tudo, um grande companheiro.

Ao meu grande mestre e orientador professor Alexandre Basualdo, companheiro de caminhada ao longo do curso de odontologia. Hoje posso dizer que a minha formação, inclusive pessoal, não teria sido a mesma sem a sua pessoa.

Quero expressar o meu reconhecimento e admiração pela sua competência, por ser um profissional extremamente qualificado e pela forma humana que conduziu minha orientação.

Apesar de todos os imprevistos e percalços ocorridos nessa nossa jornada de orientação, em nenhum momento me senti insegura ou desamparada para encarar os desafios impostos.

Agradeço ao senhor pela atenção, dedicação, pela paciência que eu sei que teve que ter, por todos os ensinamentos que me transmitiu, por ter aceitado ser meu orientador e ter disponibilizado seu tempo, para me orientar em todas as etapas deste trabalho, além da confiança em mim depositada.

À professora Larissa Cunha Cé, pela ajuda e dedicação desempenhadas neste trabalho, também por ser minha banca junto a professora Dayse Von Meusel, e aos demais professores do curso de Odontologia da IMED que agregaram para meu conhecimento e qualificação profissional, todo meu respeito e gratidão.

Aos meus colegas da turma do curso de Odontologia da IMED 2014/2, que me permitiram compartilhar juntos, momentos de muito aprendizado, de momentos divertidos e outros muito marcantes ao longo desses últimos anos.

À minha colega e dupla Natália Migliorini, por toda a sua paciência, compreensão e amizade ao longo desses anos.

Meu muito obrigado.

“É exatamente disso que a vida é feita: de momentos! Momentos os quais temos que passar, sendo bons ou não, para o nosso próprio aprendizado, por algum motivo. Nunca esquecendo do mais importante: NADA NA VIDA É POR ACASO.”

CHICO XAVIER

RESUMO

Os bifosfonatos são fármacos que possuem atividade sobre o metabolismo ósseo para prevenir a lise em patologias como osteopenia, osteoporose, metástases ósseas, também no controle das dores articulares e musculoesqueléticas, além de minorarem efeitos de doenças osteo-articulares degenerativas. Este trabalho teve como objetivo específico avaliar a influência clínica do bifosfonatos na prática odontológica. Para isso revisou-se sistematicamente a literatura pertinente a estas drogas, bem como seus efeitos na maxila, mandíbula e nos outros ossos faciais em pacientes reabilitados com implantes e cirurgias maxilofaciais. Foram priorizados artigos relacionados com a osteonecrose dos maxilares, nas bases de dados MedLine, Scielo e Pubmed, onde foram apontadas 242 referências nos últimos 5 anos, destas foram selecionadas 11, conforme os critérios de inclusão e exclusão descritos no presente trabalho, sendo o método empregado no estudo, uma revisão e análise crítica da literatura. Tendo como resultados que o maior número de casos de osteonecrose por bifosfonatos está frequentemente relacionado ao uso por via intravenosa em um período maior que três anos. A maior parte dos casos apresentou sequestro ósseo, supuração, dor, perda do implante e até ressecção parcial óssea. Os tratamentos mais utilizados foram intervenção cirúrgica, antibioticoterapia associada a laserterapia e solução antisséptica tópica. Diante disso concluiu-se que a terapia com qualquer bifosfônico pode induzir osteonecrose em cirurgias orais, sendo os procedimentos cirúrgicos orais com maior incidência de osteonecrose são os implantes e as exodontias. Os tratamentos orais devem ser sempre prévios ao emprego destes medicamentos.

Palavras-chave: Bifosfonato. Osteonecrose. Implante dentário. Cirurgia bucal.

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs that have activity on bone metabolism to prevent lysis in pathologies such as osteopenia, osteoporosis, bone metastases, also in the control of joint and musculoskeletal pain, and reduce the effects of degenerative osteo-articular diseases. This study aimed to evaluate the clinical influence of bisphosphonates in dental practice. The literature on these drugs was systematically reviewed as well as its effects on the maxilla, mandible and other facial bones in patients rehabilitated with implants and maxillofacial surgeries. Priority was given to articles related to maxillary osteonecrosis in the MedLine, Scielo and Pubmed databases, where 242 references were identified in the last 5 years, of which 11 were selected according to the inclusion and exclusion criteria described in the present study, being the method employed in the study, a review and critical review of the literature. With the results that the largest number of cases of osteonecrosis by bisphosphonates is frequently related to intravenous use over a period of more than three years. Most of the cases presented bone sequestration, suppuration, pain, implant loss and even partial bone resection. The most used treatments were surgical intervention, antibiotic therapy associated with laser therapy and topical antiseptic solution. Therefore, it was concluded that the therapy with any bisphosphonic can induce osteonecrosis in oral surgeries, and the oral surgical procedures with the highest incidence of osteonecrosis are the implants and the exodontia. Oral treatments should always be prior to the use of these medications.

Key Words: Bisphosphonate. Osteonecrosis. Dental Implantation. Surgery, Oral.

LISTA DE TABELA E FIGURAS

Tabela 1: Autores, ano, título, tipo de estudo, complicações e resultados	19
Figura 1: Avaliação do sexo dos pacientes analisados nos artigos selecionados.....	23
Figura 2: Avaliação do local de maior incidência das complicações.....	24
Figura 3: Avaliação da via de administração da medicação.....	24
Figura 4: Avaliação do tipo de complicação encontrada.....	25
Figura 5: Avaliação do tipo de tratamento utilizado nos pacientes.....	26

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3	OBJETIVOS.....	16
4	METODOLOGIA.....	17
4.1	Delineamento do estudo.....	17
4.2	Busca.....	17
4.3	Critérios de inclusão.....	17
4.4	Critérios de Exclusão.....	18
4.5	Inclusão efetiva.....	18
5	RESULTADO.....	19
5.1	Comentários dos resultados.....	22
6	DISCUSSÃO.....	27
7	CONCLUSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros bifosfonatos foram produzidos no século XIX por Von Baeyer e Hofmann. Devido à propriedade dos fosfatos condensados inibirem a precipitação de sais de cálcio, suas primeiras aplicações foram como agentes anticorrosivos, agentes anti-sedimentação e como aditivos para limpeza de canos de óleo e água, não sendo descritos efeitos potencialmente terapêutico até 1968 (FLEISCH, 2007).

Os bifosfonatos são importantes inibidores dos osteoclastos que em comunicação com estas células, fazem com que haja uma diminuição da reabsorção óssea. Estes fármacos, quando são utilizados no tratamento de algumas doenças ósseas (hipercalcemia maligna, doença de Paget, osteoporose) ou oncológicas com metastização óssea (cancro da mama e próstata e mieloma múltiplo), oferecem uma importante melhora na qualidade de vida dos pacientes. Havendo-se salientado que o uso deste medicamento está diretamente associado a uma importante complicação denominada osteonecrose dos maxilares. (LEITE et al., 2015).

A partir de 1960, o professor Fleisch observou que o pirofosfato e o polifosfato, incorporavam cristais de fosfato de cálcio, impedindo a formação de cristais e a dissolução in vitro. A partir desta observação, chegou-se ao bifosfanato, que por sua vez agia de modo similar ao fosfato de cálcio in vitro, inibindo tanto a mineralização quanto a reabsorção óssea. A partir de então, o bifosfonato foi inserido na utilização terapêutica nas afecções ósseas (TAVARES et al., 2016).

A base para o desenvolvimento dos modernos bifosfonatos foram os achados de que o pirofosfato inorgânico do soro e da urina eram capazes de inibir a precipitação do cálcio in vitro. Aproximadamente, em 1968, descobriu-se que tinha função em se unir com a hidroxapatita presente no corpo humano, sendo neutralizados na mucosa estomacal (BISPO, 2013).

Os bifosfonatos produzem certos efeitos colaterais, dentre eles, sintomas gripais, anemias, reações gastrointestinais, fadiga, alterações na mucosa esofágica, edema e alterações da função renal. Foi também diagnosticado complicações orais diante da utilização terapêutica para o tratamento de doenças oncológicas, esta denominada de osteonecrose associada aos bifosfonatos (SANTOS et al., 2011).

Baseado no exposto, o uso de bifosfonatos pode estar relacionado com inibição de remodelação óssea e a diminuição do fluxo sanguíneo intraósseo, que com o desenvolvimento da implantodontia e cirurgia oral, objetivando proporcionar reabilitações orais e faciais melhores, isto pode estar relacionado a efeitos adversos destes fármacos como a osteonecrose, comprometendo estas reabilitações imediatamente ou tardiamente.

Diante do exposto, nos propusemos revisar criticamente a literatura de bifosfonatos dos últimos 5 anos para verificar a relação destes com as terapias em Odontologia, sobretudo as cirurgias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A osteonecrose é uma condição irreversível na qual o tecido ósseo não sofre remodelação e necrosa. Esta complicação ocorre em pacientes oncológicos com terapêuticas isoladas ou em associação de quimioterapia e radioterapia de cabeça e pescoço, relacionada com bifosfonato. Esta necrose óssea é provocada por uma má cicatrização do tecido ósseo dos maxilares, após intervenções traumáticas que propiciem a exposição óssea ao meio oral, como, por exemplo, uma simples extração dentária (GUTIÉRREZ, 2013).

A osteonecrose é um triste efeito colateral dos bifosfonatos, já que tais fármacos são o tratamento de primeira escolha em diversas doenças ósseas. Estudos comprovam a eficácia, de tais medicamentos, além de discutirem sua segurança, riscos e benefícios (McCLUNG et al., 2013).

O diagnóstico da osteonecrose induzida pelo uso do bifosfonato, deve incluir em geral três características, dentre elas: o paciente estar em tratamento com bifosfonato atualmente ou já ter feito uso do mesmo, exposição de tecido ósseo na região de crânio-maxilo-facial por mais de oito semanas e paciente não possuir histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço. Atualmente, os mecanismos da osteonecrose induzida pelo uso de bifosfonato apresentam-se incertos ainda, sendo observada a capacidade de remodelação e de regeneração óssea associada a hipovascularização local. Pacientes que já fazem uso desse fármaco e exames laboratoriais antes do tratamento são recomendados, juntamente com orientações da necessidade do tratamento a ser realizada. Já pacientes classificados como estágios 2 e 3, devem ser orientados sobre os riscos e benefícios do tratamento (MORAES et al., 2013).

Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos que têm por função a inibição da atividade dos osteoclastos, possuindo muita ligação com os ossos, interferindo na remodelação e no turnover ósseo, sendo que, possivelmente, interferem na angiogênese ao inibir o fator de crescimento endotelial vascular (MEIRA, 2013).

Os bifosfonatos são medicamentos utilizados para tratar doenças relacionadas a perda de mineral ósseo pela reabsorção óssea, sendo a droga primeiramente escolhida para o tratamento de osteoporose e as demais doenças ósseas crônicas. Dentro deste contexto, feito uma revisão de literatura, foi constatado que o mecanismo de ação dos

bifosfonatos influenciam na progressão do reparo de periodontites apicais. Dentro da ação dos bifosfonatos está incluso a redução na remodelação óssea e a inibição dos mediadores da reabsorção, os mesmos que mediam o processo de inflamação. Analisando os mecanismos de ação dos bifosfonatos, foram encontrados potenciais de reparo de periodontites. Estudos ainda devem ser realizados para estabelecer uma relação causa-efeito sobre o uso de bifosfonatos e o que estes interferem no processo de reparo de lesões ósseas (SAMPAIO et al., 2010).

Os bifosfonatos são semelhantes os pirofosfatos orgânicos naturais, onde tem como propriedade principal a inibição da precipitação do fosfato de cálcio, tendo adsorção às moléculas de hidroxiapatita. Tendo baixa absorção intestinal e por sua vez uma grande receptividade pelo tecido ósseo (BEZINELLI et al., 2010).

A prevenção odontológica é fator eficaz para diminuir o risco de desenvolvimento de osteonecrose, mas não sendo capaz de eliminá-lo. Pacientes que irão iniciar tratamento com bifosfonatos devem possuir boas condições de saúde oral. O tratamento odontológico prévio deve ser feito para eliminar dentes sem condição de restauração e realizar, neste momento, procedimentos invasivos (cirurgias periodontais, exodontias, cirurgias endodônticas e implantes) devendo a mucosa do local da intervenção estar cicatrizada (14-21 dias) no momento do início da terapia. Profilaxia, controle de cárie e tratamentos restauradores devem ser realizados continuamente e deve ser acompanhado pacientes com próteses totais ou parciais, para avaliar à presença de áreas com trauma, especialmente em região lingual da mandíbula, por esta ser uma região mais propensa a desenvolver osteonecrose. É importante frisar que pacientes fazendo uso de bifosfonatos orais por mais de três anos, isto quando associado a mais um fator de risco, como, por exemplo, o uso contínuo de corticosteroides, apresentam risco maior de desenvolver a osteonecrose e a perda de implantes devido um maior índice de falha em longo prazo. Pacientes com osteoporose e usuários de bifosfonatos orais podem ser beneficiados, tendo a possibilidade de interromper a terapia três meses antes da realização de procedimentos invasivos, da instalação de implantes ósseo integrados e o reinício da mesma, no mínimo 3 meses após a cirurgia, levando assim, a um menor risco do desenvolvimento de complicações pós-operatórias e à osteonecrose (SILVA et al., 2016).

Com o uso dos bifosfonatos, o tecido ósseo torna-se incapaz de realizar a remodelação óssea de forma correta e as micro fraturas fisiológicas que ocorrem no esqueleto não são reparadas, o que também é observado nos maxilares, devido as forças mastigatórias exercidas. Neste caso os bifosfonatos pedem intervir no processo de reparo de lesões, como no prognóstico do tratamento endodôntico (FREITAS et al., 2017).

3 OBJETIVOS

Avaliar qual é a influência clínica dos bifosfonatos na prática odontológica.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi buscado nas bases de dados das plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BBO/BVS), PUBMED e SCIELO, baseada em artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, dos últimos 5 anos, de janeiro de 2013 a maio de 2018, baseados nos critérios de inclusão.

4.2 BUSCA

Usando palavras chaves, a fim de avaliar os artigos mais pertinentes pelos dois revisores calibrados, orientador e orientada, elegendo trabalhos conforme os critérios de inclusão listados abaixo, observando:

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram avaliados artigos publicados no período de 2013 à 2018, período determinado pelo aumento da incidência de complicações orais com os bifosfonatos, relatadas na literatura odontológica com título, incluindo as palavras chaves: bifosfonatos (BF) “bisphosphonate”, osteonecrose (ON) “osteonecrosis”, implantes dentais “dental implantation”, cirurgia bucal “surgery, oral”, com ênfase em:

Revisões sistemáticas;

Estudos sem repetição;

Estudos randomizados;

Estudos longitudinais;

Estudos prospectivos;

Estudos clínicos controlados;

Relatos de caso bem conduzidos.

Priorizando na triagem trabalhos em humanos relatando uso de bifosfonatos, cirurgias orais, osteonecrose.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

A elegibilidade dos critérios leva a excluir trabalhos:

Anteriores a 2013;

Trabalhos retrospectivos;

Dados incompletos no artigo;

Pacientes submetidos a radioterapia;

Revisão de literatura;

Idioma irrelevante do artigo;

Trabalhos repetidos;

Relatos de caso sem acompanhamento longitudinal;

Séries de casos sem randomização;

Opiniões de editoriais;

Pesquisa in vitro;

Pesquisa em animais.

4.5 INCLUSÃO EFETIVA

Após uma análise detalhada dos artigos encontrados, foram selecionados 11 artigos que foram utilizados neste trabalho.

5 RESULTADOS

O total de artigos incluídos na pesquisa inicial foi 242. Depois de analisar os artigos e referências mais relevantes, considerando-se os critérios de exclusão, foram 231 artigos: 43 estudos experimentais em animais, 11 trabalhos repetidos, 51 estudos retrospectivos, 32 relatos de caso sem acompanhamento, 45 estudos de coorte, 27 pacientes submetidos à radioterapia, 18 pesquisas laboratoriais e 4 pesquisas in vitro. Sendo 11 desses, os selecionados. O selecionados são dos periódicos, Implant News, Arquivo Méd. Hosp. Fac. Ciências Médicas Santa Casa São Paulo, Medical University Of Vienna, National Library of Medicine, Journal of Istanbul University, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, Brazilian Dental Journal, Revista Bahiana de Odontologia, Medicina Oral, patologia oral y curugía bucal e Ciências Biológicas e de Saúde Unit.

Tabela 1: Autores/ano, título, tipo de estudo, complicações e os resultados encontrados.

<i>Autores e Ano</i>	<i>Título</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Complicações</i>	<i>Resultados</i>
Oliveira, A. M et al., (2014)	Osteonecrose induzida por bisfosfonatos.	Relato de caso	Exodontias sem cicatrização após 3 meses	Suspensão uso do bifosfonato, debridamento e remoção de espículas ósseas, antibioticoterapia. Após 3 meses houve melhora do quadro clínico.
Tam, Y et al., (2014)	Osteonecrose da mandíbula após cirurgia de implante em pacientes	Relato de caso	Ressecção óssea, remoção implante	Enxerto de colágeno, antibioticoterapia, laser.

	tratados com bifosfonatos - apresentação de seis casos consecutivos.			
Zanata, A et al., (2014)	Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo.	Ensaio clínico	Extração dentária do 47, com ulceração e necrose da mucosa bucal, edema e secreção purulenta	O paciente apresentou cura depois de terapia com desbridamento cirúrgico, antibioticoterapia e suspensão do bifosfonato. Cura do quadro após 12 meses.
Leite, G. B et al., (2015)	Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários.	Relato de caso	1º caso: sequestro ósseo que durou mais de 8 semanas 2º caso: exposição óssea	1º caso: remoção sequestro ósseo, tratamento com laser e antibioticoterapia local. 2º caso: remoção sequestro ósseo, tratamento conservador sem efeito, ressecção em bloco e controle ambulatorial.
Picardo, S. N et al., (2015)	Osteonecrose maxilar associada a	Relato caso	Exodontia e implante, após 7 meses inflamação	Terapia com desbridamento cirúrgico, remoção do implante,

	bifosfonatos em pacientes osteoporótico.		aguda e osso necrótico.	antibioticoterapia e suspensão do bifosfonato. Após 9 meses melhora do quadro.
Miniello, T. G et al., (2015)	Osteonecrose da mandíbula relacionada ao ácido zoledrônico.	Relato caso	Supuração, sequestro ósseo, não integração implante	Intervenção cirúrgica (remoção osso necrosado).
Mattis, F et al., (2016)	Perda tardia de implante dentário devido a osteonecrose Associada ao uso de bisfosfonatos.	Relato de caso	Implante realizado, onde houve exposição óssea com sensibilidade local após 2 anos.	Tratamento inicial: antibioticoterapia, clorexidine 012% local e analgésicos. Após: intervenção cirúrgica, remoção implante.
Bedogni, A et al., (2017)	Osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos orais após cirurgia de implante.	Relato de caso	Osso necrótico infectado e exposto na mandíbula por 8 meses	Desbridamento cirúrgico, remoção do implante, antibioticoterapia e suspensão do bifosfonato.
Vasconcelos, M. M. S et al., (2017)	Osteonecrose por uso de bisfosfanatos.	Revisão sistemática	Perda implante	Maior casos de osteonecrose se dá em usuários de bifosfonato por via endovenosa à mais de 3 anos.

Araújo, D. A et al., (2017)	Relação em bifosfonato e periimplantite.	Revisão sistemática	Infecção peiimplantar	Implantes dentários e bifosfonatos estão relacionados à osteonecrose, na região posterior da mandíbula parece aumentar o risco de desenvolver e não só a intervenção cirúrgica de um implante dentário, mas também o próprio implante parece ser um fator de risco.
Corso, P. F et al., (2017)	Osteonecrose da mandíbula após implantes dentários associado a bifosfonatos orais.	Relato de caso	Ressecção parcial da mandíbula, supuração	Enxerto ósseo sem sucesso, reconstrução com placa titânio, sem sucesso.

5.1 COMENTÁRIOS DOS RESULTADOS

Nos artigos acima listados registramos 11 artigos: 8 relatos de caso, 2 revisões sistemáticas, 1 ensaio clínico.

Número de usuários de bifosfonato e indicações de uso dos bifosfonatos:

Foram observados nos artigos analisados, 274 pacientes submetidos ao tratamento com bifosfonato que desenvolveram osteonecrose. Nos casos apresentados, os bifosfonatos eram usados para o tratamento de doenças como osteoporose, renal, câncer de mama, mieloma múltiplo e câncer de próstata. Desses 101 faziam uso por via endovenosa e 173 por via oral.

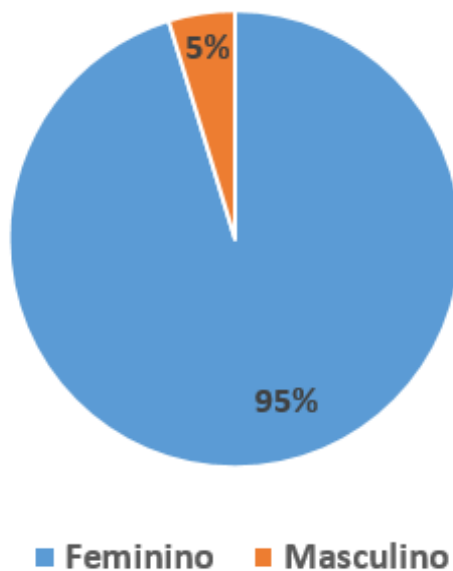


Figura 1: Avaliação do sexo dos pacientes analisados nos artigos selecionados.

Conforme analisado dos 274 pacientes encontrados, a incidência foi de apenas 13 homens, resultando em 5% e em 261 mulheres, resultando em 95% dos casos. Isto se dá, pois o bifosfonato é recomendável para tratamento da osteoporose, para a prevenção de fraturas, nos pós menopausa, além das demais doenças, comuns em mulheres.

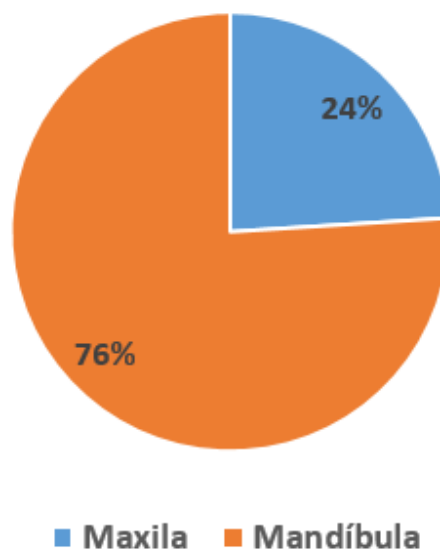


Figura 2: Avaliação do local de maior incidência das complicações:

Referente aos locais das complicações avaliadas nos estudos, foi apontado que na região da maxila ocorreram 65 casos, que corresponderam a 24% e na mandíbula 209 casos, que referiram 76%. Embora a remodelação óssea na maxila seja maior, não existe nenhuma evidência de que os bifosfonatos acumulam-se em maiores concentrações na mandíbula ou que a sua remodelação seja afetada em um grau mais elevado.

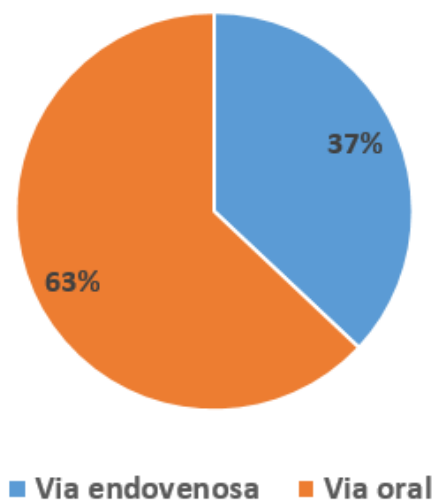


Figura 3: Avaliação da via de administração da medicação.

Quanto aos tratamentos utilizados nos pacientes, constatou-se que 173 utilizaram medicamentos por via oral, que correspondeu a 63% e 101 pacientes utilizaram por via endovenosa, resultando em 37%.

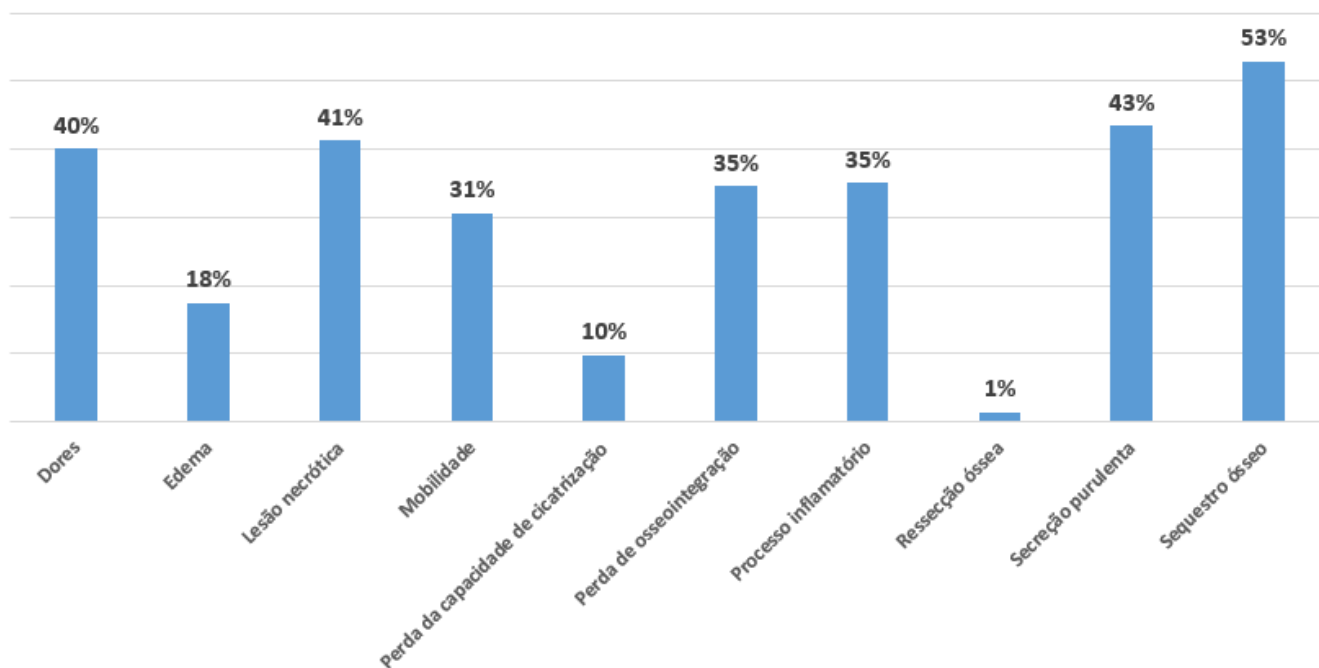


Figura 4: Avaliação do tipo de complicação encontrada.

As complicações apontadas nos artigos foram várias, devido a fatores individuais, sendo comuns mais de uma complicação para cada paciente, e a de maior incidência foi o sequestro ósseo.

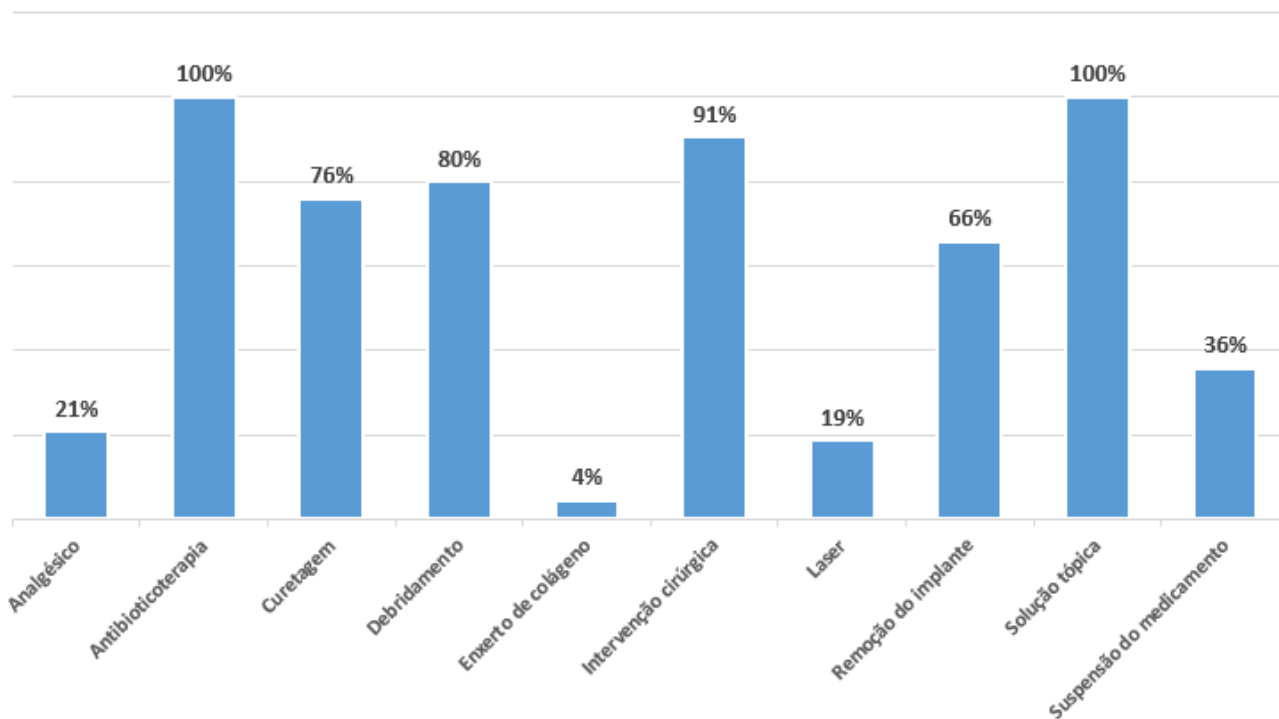


Figura 5: Avaliação do tipo de tratamento utilizado nos pacientes.

Quanto ao tratamento utilizado nos pacientes, foram encontrados debridamento cirúrgico, curetagem da região, remoção do implante, suspensão do bifosfonato, enxerto de colágeno, antibioticoterapia usando Cloridrato de Doxiciclina 200mg por dia, amoxicilina 875mg + clavulanato de potássio 125mg de 12 em 12 horas, tetraciclina, azul de metileno com laser terapia de baixa intensidade (0,7J/ cm² com comprimento de onda de 600nm e 808nm, com distância de 2 mm do tecido) para efeito bactericida e descontaminante. Solução tópica de clorexidina 0,12% para bochecho diário e irrigações foram apontados em todos os relatos de complicações em tratamentos.

A evolução clínica da maioria dos pacientes foi razoável, mas em todos os trabalhos com perdas teciduais a ocorrência de defeitos foi pior nos reabilitados anteriormente.

6 DISCUSSÃO

A revisão proposta demonstrou claramente a relação da osteonecrose dos maxilares com o uso de bifosfonatos em pacientes odontológicos, levando a uma preocupação no tratamento clínico cirúrgico destes indivíduos, já que as implicações listadas na literatura piloto, inicial de nosso trabalho, se coaduna com os dados encontrados nos artigos selecionados. As implicações ultrapassam temporalmente o pré-operatório até tardio, podendo se estender por anos (LEITE et al., 2015).

Conforme revisão analisada, dos 274 pacientes encontrados, a incidência de osteonecrose pelo uso do bifosfonato foi de 13 homens, resultando em 5% e em 261 mulheres, resultando em 95% dos casos. Tal incidência se dá, porque os bifosfonatos são altamente recomendáveis para tratamento da osteoporose na prevenção de fraturas e para a pós menopausa, além das demais doenças.

São apontados vários problemas, como dor, deiscências de feridas, necrose óssea, sequestração óssea, até extensa e fora da área cirúrgica, mobilidade dental e de implantes, sangramento, perda funcional, compromisso estético, resolução complicada e fora de controle muitas vezes dos problemas (PICARDO et al., 2015). Os autores são unânimes em afirmar que a ação terapêutica destes medicamentos como inibição da osteoclasia, melhora do turnover ósseo, aumento da manutenção da massa óssea com promoção da atividade angiogênica, estímulo celular dos fatores de crescimento teciduais e plaquetários, bem como ação promotora de síntese de colágeno, podem não se manifestar de maneira totalmente previsível, com destaque para a angiogênese prejudicada e a cicatrização ausente em alguns pacientes, que levariam ao colapso tecidual espontâneo, este raro, ou a complicações pós operatórias de difícil contorno, algumas culminado com insucessos catastróficos e piores do que a condição clínica prévia do paciente (CORSO et al., 2017, MINIELLO et al., 2015, BEDOGNI et al., 2017).

Dentre as complicações imediatas que podem ocorrer estão relacionadas, o turnover ósseo diminuído por inibição osteoclástica, sendo a angiogênese menor pela inibição do fator promotor neovascular, causando a inibição dos fatores de crescimento plaquetários, particularmente o endotelial, e o de síntese de colágeno, tendo a mobilidade celular diminuída, ocorrendo a perda da remodelação dos tecidos, a

espessura menor da mucosa, podendo levar à complicações imediatas com tecidos comprometidos em condição pior que a anterior por binômio perda e, ou impossibilidade de resolução clínica (MATTIS et al., 2016).

Referenciando os locais das complicações avaliadas, temos 65 casos se ocorreram na região maxila, totalizando 24% e, 209 casos na mandíbula que se referem a 76% dos casos. Embora a remodelação óssea na maxila seja maior, não existe nenhuma evidência de que os bisfosfonatos acumulam-se em maiores concentrações na mandíbula ou que a sua remodelação seja afetada a um grau mais elevado (ZANATTA et al., 2014).

Pacientes oncológicos, irradiados, de quimioterapia, com tumores ósseos ou de outros sítios, osteopênicos, osteoporóticos, pacientes com doenças esqueléticas e articulares como artrite, artrose, protetizados em ossos e ou articulações, em terapia repositora hormonal, mulheres pós menopáusicas, estereotomizadas, com reposições minerais e hormonais. Pacientes em uso de Metrotexato para terapias oncológicas ou autoimunes como Lúpus, Eritema Multiforme, formas de Pênfigo e Penfigóides, todos estes são enquadrados como potenciais ou usuários destes medicamentos, exigindo atenção na anamnese. Agrava-se ainda o risco de osteonecrose pode se manifestar mais facilmente se além do uso destes medicamentos ocorrer diabetes, tabagismo, etilismo, doenças periodontais ou má higiene oral nos candidatos a tratamento, sobretudo se idosos (ZANATTA et al., 2014, ARAÚJO et al., 2017).

As manifestações podem ser lentas ou rápidas incluindo na revisão inicial norteadora de nosso trabalho e em conformidade com os artigos reunidos dores locais na cirurgia de moderadas a forte, secreção purulenta submucosa em espaços mortos ou em drenagem via fistulas, abscessos ósseos e ou em tecidos moles, incluído pele, mucosas ou espaço subperiosteal. Celulite facial, tumefação, eritema mucoso e na pele, mobilidade dental, implantar, protética, fratura óssea local, sequestração subcutânea e mucosa com ou sem eliminação óssea espontânea, perfuração da mucosa e fragmentação óssea (ZANATTA et al., 2014, MINIELLO et al., 2015). Formação de cavitações ósseas em medular e cortical, descontinuidade anatômica e perda da arquitetura óssea, em imagens radiográficas e tomográficas, até muitos anos após a terapia reabilitadora ou cirúrgica (ARAÚJO et al., 2017). Dentre as complicações

apontadas no estudo, sendo comum mais de uma complicação por paciente, encontra-se com maior incidência o sequestro ósseo, onde nos 274 pacientes, 53% apresentaram, em 145 dos pacientes secreção purulenta com 43% dos casos, sendo 118 pacientes. A lesão necrótica em 41%, que se refere à 112 pacientes, seguindo de dores onde 40% apresentaram logo de início perfazendo 109 pacientes, processo inflamatório em 35% sendo 95 pacientes, dentre outras.

Vasconcellos, et al(2017) enfatiza que a prevenção através de anamnese judiciosa do paciente e familiares, listagem das medicações, dose, vias de administração e tempo de uso, bem como contato direto com o médico são imprescindíveis, bem como a dosificação do CTX, exame marcador sanguíneo que demonstra a ação inibidora da osteoclasia do fármaco pela titulação de proteínas ósseas degradadas e presentes no plasma como aminoácidos, é aceita segura a contagem abaixo de 150 pg/mL.

Não há como esgotar a importância desta conduta pois ela irá determinar a factibilidade do tratamento, planejamento e determinação do real risco benefício deste paciente frente ao uso destes fármacos e suas necessidades odontológicas. As terapias mais conservadoras devem ser enfatizadas, não só clínicas o que é salientado pela maioria dos autores revisados (VASCONCELOS et al., 2017, LEITE et al., 2015, SANTOS et al, 2011).

O regime e formas de administração são apontados em todos os estudos clínicos, relatos e nas revisões como os dois itens que determinam o tratamento proposto, mas podem ser preditores do risco de osteonecrose. Uso por via endovenosa, em doses superiores a 150 mg, até mensais, por mais de seis meses, doses orais de mais de 70 mg semanais por dois ou três anos, dependendo do autor, mas com formas como Alendronato ou Zolendronato, as mais passíveis conforme dados em vários trabalhos e nos artigos aqui listados, de provocarem necrose óssea (LEITE et al., 2015, OLIVEIRA et al., 2014). A conduta interceptativa para tratamento seria a interrupção endovenosa por no mínimo três meses e a via oral por quatro a seis meses, o que não é consenso pois algumas referências das revisadas na análise demonstra períodos de suspensão maiores como três anos para administrações orais e endovenosas superiores as doses consideradas seguras. Outros estudos apontaram como norma suspender o medicamento por metade do tempo correspondente de uso ou por tempo orientado pela

meia vida da droga. Não havendo consenso seguro e firmado neste aspecto (LEITE et al., 2015, VASCONCELOS et al., 2017, OLIVEIRA et al., 2014, CORSO et al., 2017).

Quanto aos tratamentos utilizados nos pacientes, constatou-se que 173 pacientes utilizavam a medicação por via oral, o que corresponde à 63%, e 101 pacientes utilizavam por via endovenosa, resultando em 37%.

Quanto ao tratamento da manifestação osteonecrótica obviamente todos os autores consultados são unânimes na direção da resolução clínica com ênfase na remoção da etiologia como remoção de implantes, debridamento, ósseo e de tecido mole, fechamento primário das feridas, liberações periostais, curetagens precisas até ocorrer sangramento medular, debridamento de todos os sequestros, terapias ablativas priorizando continuidade óssea sobretudo na mandíbula, remoção de dentes envolvidos e não repetição das condutas nestes locais. Uso de antibióticos sistêmicos como Amoxicilina, Doxiciclina, Tetraciclina e Clorexidine tópicos, azul de metileno com laser terapia de baixa intensidade para efeito bactericida e descontaminante, isto numa referência que tentou manter implante comprometido em zona estética. Bochechos com Clorexidine e irrigações foram apontados em todos os relatos de complicações em tratamento. A evolução clínica da maioria dos pacientes foi razoável, mas em todos os trabalhos com perdas teciduais e promoção de defeitos piores aos reabilitados ou pior ainda, ausentes anteriormente (TAM et al., 2014, LEITE et al., 2015, MINIELLO et al., 2015, MATTIS et al., 2016).

Ainda nos tratamentos utilizados nos pacientes citados no estudo, a antibióticoterapia e a solução tópica de Clorexidine 0,12% estavam presentes em 100% dos casos, seguindo de intervenção cirúrgica com 91%, sendo 249 dos pacientes, além de debridamento em 80% dos casos, o que corresponde à 219 pacientes, curetagem em 76%, sendo 208 pacientes, remoção do implante em 66% dos casos, sendo 180 os implantes removidos. Os procedimentos citados foram na maioria dos pacientes sempre mais de um, para conseguir obter boa evolução clínica.

É consenso a imprecisão e incerteza em todos os textos acessados quanto a temporização para iniciar tratamentos após suspensões destes medicamentos, e até, infelizmente imprecisão de segurança absoluta da via de administração, pois embora a mais arriscada pelo efeito ósseo residual prolongado apontado em vários dos textos,

pacientes que recebia o fármaco via oral tiveram complicações tão ou mais comprometedoras (CORSO et al., 2017).

Não ficou clara e estabelecida uma conduta segura e totalmente previsível nestes pacientes, mesmo os de tratamentos “menores” em porte e manipulação odontológica, bem como tempo de suspensão destas drogas, severidade das alterações micro ósseas e principalmente terapias de risco menor, mesmo entre idades, gêneros, doenças previamente tratadas e tempo de uso e ou suspensão destes fármacos (SANTOS et al., 2011, BEDOGNI et al., 2017). O que é seguro e indiscutível entre todos os autores listados que consideraram este tópico, é que os pacientes devem ser avaliados e tratados indistintamente antes pelas suas necessidades orais clínicas ou cirúrgicas de iniciarem as terapias médicas necessárias, pois as possibilidades de osteonecrose ocorrem não só em condutas cirúrgicas, mas também nas clínicas como periodontia e endodontia, além de prótese mucossuportadas ou até dento suportadas (VASCONCELOS et al., 2017, ARAÚJO et al., 2017).

7 CONCLUSÃO

A terapia com qualquer bifosfonico pode induzir osteonecrose em cirurgias orais.

A osteonecrose por bifosfonato em qualquer período de tempo após a suspensão, parecem as administrações endovenosas e orais recentes de o risco maior, bem como terapia longa, acima de seis meses, uso oral por mais de três anos, mesmo abaixo de 70 mg.

Doenças tumorais parecem apresentar risco maior de osteonecrose com bifosfonato associado.

Os procedimentos cirúrgicos orais mais incidentes em osteonecrose são implantes e exodontias.

Diabetes, etilismo, tabagismo, má higiene oral ou doenças periodontais agravam, aceleram ou promovem concomitantemente aos bifosfonato a osteonecrose.

As terapias indicadas da osteonecrose maxilar podem promover resolução satisfatória ou não da condição, mas sem consenso.

Os tratamentos orais devem ser sempre prévios ao emprego destes medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, D. A. et al. Relação entre bifosfonato e periimplantite: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Psicol Saúde e Debate*. v. 3, n. 1, p. 1-11, 2017.
- BEDOGNI, A. et al. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *Jour Amer Assoc of Oral Maxillofac Surg*. v. 68, n. 7, p. 1662 – 1666, jan. 2017.
- BEZINELLI, M. L. et al. Osteonecrose Induzida por Bifosfonato: Patogenia, Características Clínicas e Terapêuticas. *Prática Hospitalar*. n. 72, nov- dez, 2010.
- BISPO, B. L. Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos. *Rev. bras. Odontol.*, Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 196-201, jul/dez. 2013.
- CORSO, P. F. et al. Jaw osteonecrosis after dental implants associated with oral bisphosphonates, caso report of resection os mandibuble. *Rev Sul Bras de Odont*. v. 14, n. 2, p. 98 –105, apr/jun, 2017.
- FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews*. v. 19, n. 1, p.80-100, 2007.
- FREITAS, B. G. et al. Conhecimento dos Cirurgiões Dentistas Sobre o Uso de Bifosfonatos e sua Repercussão no Tratamento no Programa de Atenção Básica em Pato Branco. *Implant News Perio*. p. 1061-1065, out. 2017.
- GUTIÉRREZ, J. Osteonecrosis of the jaw associated to bisphosphonates treatment in osteoporosis patients: A review. *Rev Fac Odontol Univ Antioq*. v. 24, n. 2, p. 307-320. 2013.
- LEITE, G. B, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw following dental implant placement – a report of two cases. *ImplantNews*; v.12, n.6, p. 771-778, nov.-dez. 2015.
- MATTIS, F. et al. Perda tardia de implante dentário devido a osteonecrose Associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso clínico. *Revista da ACBO*. v. 5, n. 1, jul, 2016.
- McCLUNG, M. et al. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday. *Amer J Med*. v.126, p.13-20, 2013.
- MEIRA, H. C, et al. Mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate use after implant placement: Case report. *Dental Press Implantol*. v. 7, n. 2, p.107-14. Apr-June, 2013.

MINIELLO, T. G, et al. Osteonecrosis related to once – yearly zoledronic acid treatment in an osteoporotic patient after dental implant. *Brazilian Dental Journal*. v. 26, n.1, p. 86 – 88, 2015.

MORAES, C. L. S, et al. Riscos e Complicações para os Ossos da Face Decorrente ao Uso de Bifosfonato. *Rev. Bras. Odontol*. v. 70, n. 2, p. 114-119, jul./dez., 2013.

OLIVEIRA, M. A, et al. Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. V.59, n.1, p.43-8, 2014

PICARDO, S. N, et al. Osteonecrosis maxilar associada a bifosfonatos em pacientes osteoporóticos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. v. 37, n. 2, p. 103–107, 2015.

SANTOS, S. P, et al. Bisphosphonate-induced maxillofacial osteonecrosis in osteoporotic individuals. *Rev Bras Ortop*. v. 46, n. 5, p.495-99, 2011.

SILVA, C. S, et al. Influência do Uso de Bifosfonatos em Pacientes Submetidos a Implantes Dentários. *Revista Bahiana de Odontologia*. v. 7, n. 1, p.22-30, Mar., 2016.

SAMPAIO, C. F, et al. Bisphosphonates Mechanisms of Action and its Influence in the Endodontic Treatment Prognosis. *Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre*, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr., 2010.

TAM, Y, et al. Osteonecrosis of the mandible after implant surgery in patients treated with bisphosphonates – presentation of consecutive cases. *National Library of Medicine*. v. 16, n. 5, p. 751 – 761, out, 2014.

TAVARES, J.H. H. et al. Prevention and Treatment of Osteonecrosis of the Jaws induced by bisphosphonates: a review. *Revista Ciência Atual*. v.8, n.2, p. 2–11. 2016.

VASCONCELOS, M. M. S, et al. Osteonecrose por uso de bifosfonato: Revisão sistemática de literatura. *Ciências Biológicas e de Saúde Unit, Facipe*, v. 3, n. 2, p. 77-88, Nov, 2017.

ZANATA, A, et al. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. *Rev Port Estomato. Med Dent Cir Maxilofac*. v.55, n. 2, p.115–120, 2014.