

A RELAÇÃO ENTRE DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE BIFOSFONATO E AS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS A INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES DENTÁRIOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Damião Romão Dias da Silva¹

Mariana Mélni Alexandrino Costa²

Rosenilda Dias da Silva³

Lunna Farias⁴

RESUMO

Objetivo: Descrever sobre a relação as vias de administração de bisfosfonatos e as complicações associadas à instalação dos implantes dentários. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa, por meio de buscas nas bases de dados BVS, Scielo, Web of Science e Google Acadêmico utilizando como descritores os termos “surgery/cirurgia” “dental implants/implantes dentários”, “bisphosphonates/bisfosfonatos” e “osteonecrosis/osteonecrose”, sendo utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram incluídos artigos completos publicados em inglês, português e espanhol nos últimos 10 anos. **Resultados:** Os bifosfonatos (BF) possuem ação anti-osteoclástica que causa a inibição ou diminuição da remodelação óssea e, portanto, interferem na ação do sistema imunológico e aumentam a suscetibilidade à toxicidade dos tecidos moles e às infecções bacterianas. Os pacientes em tratamento com por via intravenosa possuem maiores riscos em desenvolver osteonecrose de mandíbula, do que os que fazem uso por via oral. A osteonecrose, mucosite, peri-implantite e o insucesso implantar são as principais complicações associadas ao uso inapropriado de bifosfonatos. **Conclusão:** Anteriormente a qualquer terapia cirúrgica-implantar, é necessário adquirir e analisar o histórico médico do indivíduo. No caso de terapia com BF, deve-se confirmar a duração do tratamento, a via de administração, a posologia e, assim, indicar ou não a instalação dos implantes dentários.

Palavras-chave: Implantes Dentários, Bifosfonatos, Osteonecrose Associada a Bifosfonatos.

¹ Graduando do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba – UE, damiaoromao@gmail.com;

² Doutoranda do programa de Pós Graduação da Universidade Estadual da Paraíba - UE, melaniaalexandrinocosta@gmail.com

³ Mestranda do Programa de Gerontologia da Universidade Federal da Paraíba - UF, rosenilda797@gmail.com

⁴ Lunna Farias: Doutor(a) em Clínicas Odontológicas, EU - lunnafarias93@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os Bifosfonatos (BPs) pertencem a um grupo de substâncias sintéticas, que atuam na inibição da reabsorção óssea, eles são compostos análogos do Pirofosfato (P-O-P), produto sintetizado pelo corpo humano por se ligarem à hidroxiapatita do tecido ósseo, por sofrer rápida hidrólise enzimática, não constitui um antirreabsortivo eficaz para o tratamento de doenças ósseas. Os BPs o átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono (P-C-P), que torna esses antirreabsortivos mais resistentes à degradação enzimática, aumentando a sua meia vida e tornando-os capazes de influenciar, de forma efetiva, o metabolismo ósseo. Durante a reabsorção óssea os BPs são incorporados pelos osteoclastos, que induz a morte celular dos mesos. Os antirreabsortivos atuam com grande eficiência em inibir a perda óssea durante a osteoporose ou metástases ósseas, entretanto esses tem sido associado à ocorrência de osteonecrose dos maxilares (Chaves, 2018).

Os bifosfonatos (BPs) são medicamentos usados no controle e tratamento de distúrbios do metabolismo ósseo e do cálcio. São amplamente utilizados contra a Osteoporose, Doença de Paget, Osteogênese imperfeita, Osteopenia, Mieloma múltiplo e Hipercalemia maligna. Os BPs atuam inibindo a atividade dos osteoclastos, que resulta na supressão da remodelação óssea e no aumento da densidade óssea, entretanto a literatura relata um aumento no número de casos de osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos. As alterações na remodelação óssea, a esclerose e a isquemia óssea resultante são as principais hipóteses levantadas, as doenças periodontais e o uso de próteses mal adaptadas são potenciais fatores de risco secundários (Maeda, 2022). Apesar de seus benefícios, os BF possuem efeitos colaterais, como a osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (MRONJ), uma complicação com impacto na qualidade de vida dos pacientes oncológicos (Kemp, 2020).

Os pacientes em tratamento com por via intravenosa possuem maiores riscos em desenvolver osteonecrose de mandíbula, do que os que fazem uso por via oral. A osteonecrose, mucosite, peri-implantite e o insucesso implantar são as principais complicações associadas ao uso inapropriado de bifosfonatos (Barbieri, 2021).

É de grande importância para o Cirurgião dentista realizar uma boa anamnese e saber indicar ou não a instalação de implantes dentários em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, assim questionamos quais os fatores de risco associados a complicações e contra indicações para a instalação dos implantes dentários.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa, por meio de buscas nas bases de dados BVS, Scielo, Web of Science e Google Acadêmico utilizando como descritores os termos “surgery/cirurgia” “dental implants/implantes dentários”, “bisphosphonates/bisfosfonatos” e “osteonecrosis/osteonecrose”, sendo utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram incluídos artigos completos publicados em inglês, português e espanhol nos últimos 10 anos.

Tendo como norte a revisão integrativa, foi percorrido as seguintes etapas nesse trabalho: identificação do tema; busca do material publicado em bases de dados; identificação da população de estudo e definição da amostra populacional; categorização dos estudos; avaliação dos estudos; interpretação dos resultados e discussão dos mesmos.

População e amostra

Para guiar a população da revisão integrativa formulou-se a seguinte questão: “Qual a relação entre as diferentes vias de administração de bifosfonatos e as complicações associadas a instalação dos implantes dentários? “

A seleção de artigos foi por meio de levantamento nas bases de dados da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Google acadêmico, utilizando os descritores de busca: Implantes Dentários, Bifosfonatos, Osteonecrose Associada a Bifosfonatos. A população do estudo constitui-se de 32 (trinta e dois) artigos. Após refinamento das publicações encontradas tendo como referência os descritores de busca, chegou-se à amostra do estudo, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Apresentação da população e amostra do estudo.

Fonte	Estratégia de busca	População	Amostra
BVS	“Implantes dentários” AND “Bifosfonatos” AND “Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos” “Implantes dentários” AND “Bifosfonatos” OR “Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos” “Implantes dentários” OR “Bifosfonatos” OR “Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos”	32	3
SciELO	“Osteonecrose dos maxilares”	15	2
Total		47	5

A amostra foi construída das 5 (cinco) publicações científicas que atenderam aos critérios de inclusão definidos na revisão integrativa, como: artigos publicados em português, inglês e espanhol, com resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas, no período compreendido entre 2014 a 2023; artigos que retratassem a relação entre as diferentes vias de administração do bifosfonatos e as suas possíveis complicações associadas a instalação de implantes dentários. Diante disso, a amostra final foi construída de 5 artigos.

Crerios de exclusão: artigos incompletos, relatos de experiência e artigos de opinião

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1 – Resultados encontrados a partir título, autor, ano de publicação, periódico, métodos, nível de evidência e resultados, Brasil, 2022

TÍTULO	AUTOR/ANO	PERÍODICO	MÉTODOS/NÍVEL DE EVIDÊNCIA	RESULTADOS

<p>Osteonecrose associada ao uso de bifosfonato oral e o risco da perda de implante</p>	<p>Daniel, G. C. Bernardi, F. H. et al., 2014</p>	<p>BVS</p>	<p>Revisão da literatura</p>	<p>foram identificados 21 artigos, incluindo cartas ao leitor, monografia, guias práticos de conduta, revisões de literatura e artigos de pesquisa, tendo os artigos de pesquisa maior foco neste trabalho. Estes foram divididos da seguinte forma ensaios clínicos randomizados (3), não randomizados (1), coorte (1), estudos observacionais (3) e relato de caso (1). Não se observou interferência na reabsorção óssea com uso de BF oral</p>
---	---	------------	------------------------------	--

				em modelos animais, porém, em humanos, nove implantes dentários perdidos foram relatados (sete em dois estudos transversais, dois em um relato de caso).
Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw following dental implant placement □ a report of two cases	Leite, G. B. et al., 2015	BVS	Relato de caso	O tratamento conservador não foi bem-sucedido, e a cirurgia para ressecção em bloco foi necessária. Nas duas situações, as pacientes só revelaram ter feito uso de medicação antirreabsortiva após serem questionadas diretamente, quando apresentaram sequestro ósseo. Uma anamnese dirigida e medidas para pr

				<p>evencão da complicação devem ser tomadas em pacientes que fazem ou fizeram uso deste tipo de droga.</p>
<p>Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report</p>	<p>Maluf, G. 2016</p>	<p>SciELO</p>	<p>Relato de Caso</p>	<p>Devido aos resultados promissores em estudos recentes, mais pacientes receberão estes medicamentos, a fim de evitar complicações esqueléticas devido à doença óssea metastática e, portanto, este cenário tem potencial para se tornar um desafio comparável à necrose da mandíbula induzida por bifosfonatos na área de Cirurgia Oral e Maxilofacial. Ne nenhuma técnica</p>

				<p>cirúrgica convincente foi descrita para superar as lesões mucosas que não cicatrizam com osso exposto devido à terapia com inibidores de RANK</p>
<p>Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos. Relato de caso e revisão de literatura</p>	<p>Coléte, J. Z. et al., 2019</p>	<p>BVS</p>	<p>Revisão da literatura e Relato de caso</p>	<p>os bifosfonatosorais, como o alendronato são capazes de levar ao desenvolvimento da OMAB sendo necessária bastante e precaução na reabilitação oral com implantes dentários, tanto em pacientes que fazem uso, como em pacientes que apresentam risco de futura utilização da droga para o tratamento de</p>

				desordens esqueléticas.
Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares relacionada a agentes antiangiogênicos	Caminha, R. D. et al., 2019.	SciELO	Revisão da literatura	Encontramos 209 artigos nas bases de dados e selecionamos 18 para nossa amostra final, com um total de 19 relatos de casos, uma vez que um dos artigos incluía dois casos que atendiam aos nossos critérios de inclusão.

Na revisão integrativa, analisou-se os 5 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos no trabalho. Quanto ao tipo de delineamento de pesquisa dos artigos avaliados: 3 são revisões da literatura e 2 relatos de caso.

Os bifosfonatos (BFs) são uma classe de medicamentos que inibem a atividade osteoclástica e são utilizados como primeira opção no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, além de tumores malignos. O alendronato é o BF mais usado no controle da osteoporose pós menopausa, com um importante papel na redução de fraturas vertebrais e de ossos longos, apesar dos benefícios no uso dos BFs, em 2003 foram descobertos os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos (OMAB). A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) ressalta que a osteonecrose dos

maxilares pode ocorrer também através do uso de outros medicamentos antirreabsortivos que não os BFs, alterando a nomenclatura da doença para Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM). O surgimento da OMAB ocorre com maior frequência em pacientes que utilizam ácido zoledrônico, administrado por via intravenosa para o tratamento de tumores e metástases ósseas, entretanto, indivíduos que fazem uso de BFs orais, como o alendronato, estão propensos para o desenvolvimento da doença. Os pirofosfatos são reguladores naturais e fisiológicos do remodelamento ósseo, todavia, quando ingeridos via oral sofrem degradação gastrointestinal, que o impossibilitam de inibir a calcificação óssea. O mecanismo de ação dos BFs é a sua capacidade antiangiogênica, redução do número de vasos sanguíneos e a resposta endotelial aos hormônios angiogênicos. Estudos demonstram que o desenvolvimento de OMAB tem como principal fator de risco traumas dento-alveolares, tempo de uso dos BFs e o tipo de BFs administrado. Os Bfs intravenosos como o Pamidronato e o ácido zoledrônico demonstraram maior incidência de osteonecrose quando comparados aos BFs orais (Coléte, *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Anteriormente a qualquer terapia cirúrgica-implantar, é necessário adquirir e analisar o histórico médico do indivíduo. No caso de terapia com BF, deve-se confirmar a duração do tratamento, a via de administração, a posologia e, assim, indicar ou não a instalação dos implantes dentários.

REFERÊNCIAS

CAMINHA, Raquel D'Aquino Garcia; CHICRALA, Gabriela Moura; SOARES JÚNIOR, Luiz Alberto Valente; SANTOS, Paulo Sérgio da Silva. Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos. **Einstein**, v. 17, n. 3, eRW4628, jul. 2019.

COLÉTE, J. Z et al. Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos. Relato de caso e revisão de literatura. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, /S. I./, v. 8, n. 1, 2019.

CHAVES, et al. BIFOSFONATOS E DENOSUMABES: MECANISMOS DE AÇÃO E ALGUMAS IMPLICAÇÕES PARA A IMPLANTODONTIA. Vol. 21, n.2, 2018.

DANIEL, G. C. BERNARDI, F. H. Osteonecrose associada ao uso de bifosfonato oral e o risco da perda de implante. **ImplantNews**; Vol. 11. Cap.2. p. 225-230, 2014.

COLETÉ, JZ. et al. Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos: relato de caso e revisão de literatura. **Arch. Health Invest**, p. 20-27, 2019.

BARBIERI, B. et al. IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE USO DE BIFOSFONATOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Congresso Nacional de Inovações em Saúde**. 2021.

MAEDA, C. Y. et al. Conhecimento de estudantes de odontologia sobre osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos. **Brasilian Dental Science**. Vol. 24 Nº 2, 2022.

Maluf, Gustavo et al. Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report. **Brazilian dental jornal**. vol. 27,3. p. 353-8, 2016.

LEITE, G. B. Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários □ relato de dois casos. **ImplantNews**. Vol. P. 771-778, 2015.