

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANIELLE GOMES LOPES LIECHOCKI

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE
BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA: REVISÃO
DE LITERATURA E RELATO DE CASO.

CURITIBA

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANIELLE GOMES LOPES LIECHOCKI

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE
BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA: REVISÃO
DE LITERATURA E RELATO DE CASO.

Monografia apresentada ao curso de Pós-graduação em Odontologia, setor de Ciências da Saúde, departamento de Estomatologia da Universidade Federal do Paraná , como requisito parcial a obtenção do título de especialista em Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. João Rodrigo Sarot
Co Orientador Prof. Dr. Jayme Bordini Junior.

CURITIBA

2013

RESUMO

Os bifosfonatos são medicamentos com ação efetiva para o tratamento de osteoporose, doença de Paget e complicações esqueléticas de metástase óssea. Entretanto, apresentam um efeito adverso preocupante denominado osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Na maioria dos casos, esse efeito adverso está relacionado ao uso de bifosfonatos intravenosos, mas há também vários relatos na literatura de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos por via oral. Geralmente, a osteonecrose dos maxilares ocorre após tratamentos bucais invasivos, mas existem algumas lesões que aparecem espontaneamente. O objetivo desse estudo é revisar a literatura sobre os bifosfonatos, a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso dessa medicação e as consequências na implantodontia. Além disso, relatar o caso de uma paciente submetida a cirurgia para colocação de implantes dentários, que faz uso de bifosfonato (alendronato) por via oral para tratamento de osteoporose.

Palavras chaves: Bifosfonatos; Osteonecrose dos maxilares; Implantodontia

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs with effective action for the treatment of osteoporosis , Paget's disease and skeletal complications of bone metastases . However, have an adverse effect called osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates. In most of cases , this adverse effect is associated with the use of intravenous bisphosphonates , but there are also several reports in the literature of osteonecrosis associated with the use of oral bisphosphonates. Generally, osteonecrosis of the jaw occurs after oral invasive treatments, but there are some lesions that appear spontaneously. The aim of this study is review the literature of bisphosphonates, osteonecrosis of the jaws associated with the use of this medication and the consequences in implantology. In addition, report the case of a patient that submitted a surgery for placement of dental implants, which makes use of bisphosphonates (alendronate) orally for the treatment of osteoporosis.

Keywords: Bisphosphonates; Osteonecrosis of the jaws; Implantology

LISTA DE FOTOGRAFIAS

FOTOGRAFIA 1 - CORTE TOMOGRÁFICO COM VISTA AXIAL DA MAXILA	29
FOTOGRAFIA 2 - MAXILA ANTERIORMENTE A INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES.....	30
FOTOGRAFIA 3 - REGIÃO DE MAXILA, TRANSCIRÚRGICA, PREVIAMENTE A INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES.....	30
FOTOGRAFIA 4 - REGIÃO DE MAXILA, TRANSCIRÚRGICA, LOGO APÓS A INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES.....	31
FOTOGRAFIA 5 - CORTE TOMOGRÁFICO COM VISTA PANORÂMICA DA MANDÍBULA.....	31
FOTOGRAFIA 6 - CORTE TOMOGRÁFICO SAGITAL DA REGIÃO DO 36	32
FOTOGRAFIA 7- REGIÃO DO DENTE 36, PREVIAMENTE A INSTALAÇÃO DO IMPLANTE	32
FOTOGRAFIA 8 - REGIÃO DO DENTE 36, TRANSCIRÚRGICA, PREVIAMENTE A INSTALAÇÃO DO IMPLANTE	33
FOTOGRAFIA 9 - REGIÃO DO DENTE 36, VISTA OCLUSAL, TRANSCIRÚRGICA, LOGO APÓS A INSTALAÇÃO DO IMPLANTE.....	33
FOTOGRAFIA 10- REGIÃO DO DENTE 36, VISTA LATERAL, TRANSCIRÚRGICA, LOGO APÓS A INSTALAÇÃO DO IMPLANTE	34
FOTOGRAFIA 11 - RADIOGRAFIA DA REGIÃO DO DENTE 36, COM O IMPLANTE INSTALADO	34
FOTOGRAFIA 12- RADIOGRAFIA PANORÂMICA DE ACOMPANHAMENTO, 02 ANOS APÓS A INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES NA MAXILA.....	35

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 - CARACTERÍSTICAS DOS BIFOSFONATOS DISPONÍVEIS NO MERCADO BRASILEIRO.....	15
--	-----------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 METABOLISMO ÓSSEO	10
2.2 OSTEOPOROSE	11
2.3 BIFOSFONATOS	12
2.3.1 Composição	13
2.3.2 Mecanismo de ação	14
2.3.3 Tipos de bifosfonatos	15
2.3.4 Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares	15
2.3.4.1 Etiopatogenia	17
2.3.4.2 Marcador da remodelação óssea	19
2.3.4.2 Tratamento.....	19
2.3.5 Bifosfonatos e implantodontia	22
3 DISCUSSÃO	26
4 RELATO DE CASO CLÍNICO	29
5 CONCLUSÃO	36

1 INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são modificadores bioquímicos sintéticos da reabsorção óssea. Essa classe de drogas tem provado ser altamente efetiva no tratamento de osteoporose, doença de Paget e complicações esqueléticas de metástase óssea (WANG et al, 2007).

Existem duas vias de administração desse medicamento: oral e intravenosa. Com a administração oral, mesmo após algumas semanas de ingestão, os níveis adequados de inibição da reabsorção óssea já podem ser observados (MADRID; SANZ, 2009).

Em pacientes com osteoporose é esperado que os bifosfonatos consigam conter a perda de estrutura óssea, além de aumentar a densidade dos ossos, diminuindo o risco de fratura patológica, resultante da progressiva perda de massa óssea. Os bifosfonatos administrados oralmente são mais utilizados nos pacientes com osteoporose. Já os injetáveis são mais usados no combate às neoplasias ósseas (MIGLIORATI et al, 2006).

Apesar de todos os benefícios da terapia com bifosfonatos, desde 2003 essas drogas vêm sendo associadas a uma complicação que afeta exclusivamente os ossos da maxila e mandíbula denominada de osteonecrose dos maxilares (MARX et al, 2003).

A necessidade de remodelação e reparação óssea é essencial quando há presença de infecção ou são realizados procedimentos invasivos na cavidade bucal. Nessas situações, é necessário uma grande capacidade de regeneração óssea que os doentes sob o efeito de bifosfonatos não possuem. A combinação de vários fatores como a complexa interação na remodelação óssea, o trauma local, a necessidade de reparação óssea, a presença de infecção e a hipovascularização, podem levar ao desenvolvimento da osteonecrose (MIGLIORATI et al, 2005).

A maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares está associada a uma terapia com bifosfonatos de longa duração aliada com a dose administrada e potencia da droga (KIN et al, 2010)

Em 1995, houve o primeiro relato de perda de implantes dentários osseointegrados associado ao uso de bisfosfonatos (STARCK & EPKER, 1995).

O objetivo desse estudo é revisar a literatura sobre os bifosfonatos, sua reação adversa de osteonecrose dos maxilares e as consequências do uso desta medicação na implantodontia. Além disso, relatar o caso de uma paciente que faz uso de bifosfonato por via oral (alendronato) para osteoporose e realizou cirurgia para instalação de 7 implantes na maxila e 1 na mandíbula.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 METABOLISMO ÓSSEO

O osso é um tecido metabolicamente ativo no qual ocorre constantemente um processo de remodelação. Essa remodelação óssea acontece através da atividade dos osteoclastos e osteoblastos e tem como objetivo a renovação do esqueleto para a manutenção da sua capacidade de sustentação e resistência (FERNANDES et al, 2005) .

Os osteoblastos estão associados com o processo de osteogênese e localizam-se geralmente em duas áreas próximas a superfície do osso, onde depositam a matriz óssea. Quando eles ficam submersos nessa matriz, transformam-se em osteócitos (MARX & GARG,1998).

Os osteoclastos são monócitos fusionados que histologicamente aparecem como células gigantes multinucleadas localizadas em escavações superficiais. Eles são responsáveis pela reabsorção óssea (MARX & GARG, 1998).

Segundo Fernandes et al, 2005, a remodelação óssea pode ser dividida em cinco fases: repouso, ativação, reabsorção, formação e mineralização. Na primeira fase, o osso se encontra em repouso e os fatores que iniciam o processo de remodelação permanecem desconhecidos. Na segunda fase, os primeiros fenômenos que ocorrem é a ativação da superfície do osso antes da reabsorção, por meio da retração das células de revestimento do osso (osteoblastos maduros alongados, existentes na superfície endosteal) e a digestão da membrana endosteal pela ação da collagenase. Uma vez exposta, a superfície mineralizada atrai os osteoclastos circulantes provenientes dos vasos próximos. Na fase de reabsorção, os osteoclastos iniciam a dissolução da matriz óssea e a decomposição da matriz osteóide. Esse processo é terminado pelos macrófagos e permite a liberação de fatores de crescimento contidos na matriz. Na fase de formação ocorre simultaneamente, nas áreas de reabsorção, o agrupamento de pré- osteoblastos atraídos pelos fatores de crescimento liberados da matriz que atuam como agentes quimiotáticos e ainda estimulantes para sua proliferação. Os pré-osteoblastos produzem uma substância a qual o novo tecido vai aderir e expressam proteínas morfogênicas ósseas (BMP) responsáveis pela diferenciação. Poucos dias depois,

os osteoblastos já diferenciados sintetizam o material osteóide que preenche as áreas perfuradas. A fase de mineralização começa 30 dias após a deposição do osteóide pelos osteoblastos, terminando em 90 dias no osso trabecular e em 130 dias no osso cortical. Após todo esse processo inicia-se novamente a fase de repouso.

Sistemicamente, a função das células ósseas é alterada principalmente pelos hormônios reguladores do metabolismo de cálcio: PTH, vitamina D e calcitonina. Entretanto, existem outros hormônios que também interferem no metabolismo ósseo, entre eles: GH, glicocorticóides, hormônios tireoidianos e sexuais (CANALIS, 1983).

Durante a vida adulta, os osteoblastos produzem osso novo em quantidade ligeiramente menor que o reabsorvido pelos osteoclastos, tendo como resultado final um balanço ósseo negativo de aproximadamente 0,5% a 1% anualmente, fenômeno conhecido como osteopenia associada à idade (FERNANDES et al, 2005).

2.2 OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma doença que diminui substancialmente a quantidade de massa óssea, tornando os ossos ociosos e finos, deixando-os mais sujeitos a fraturas (FARIAS, 2005).

A osteoporose atinge uma em cada quatro mulheres na menopausa e, após os 65 anos, uma em cada três. A redução da massa óssea após a menopausa apresenta relação primária com o funcionamento ovariano (MODESTO FILHO et al, 1996). Os ovários são a principal fonte de estrógeno circulante. Os estrógenos e seus análogos apresentam importante papel na expressão de fatores de crescimento e de citocinas sintetizadas e secretadas pelos osteoblastos ou pelos osteoclastos. Esses mediadores celulares são responsáveis pelo equilíbrio funcional das células ósseas, determinando um controle autócrino e parácrino da remodelação óssea (TURNER et al, 1994).

As projeções feitas com relação à osteoporose para os próximos anos são assustadoras. Estima-se que 200 milhões de pessoas em todo o mundo sejam atingidas pela osteoporose, a mais importante doença músculo-esquelética, não-artéutica, que afeta não somente os idosos, mas também as mulheres de meia-idade. Tal situação tende a se agravar nos próximos anos, não só pelo aumento do número

de idosos, como também pela maior expectativa de vida em praticamente todo o mundo (ROCHA et al, 1998).

No Brasil, a cada ano, 70 mil pessoas fraturam o colo do fêmur, sem do que pelo menos 20% morrem de complicações nos primeiros seis meses e metade nunca mais tem uma vida independente. Além disso, 20% a 30% necessitarão de cuidados institucionais ou de enfermagem domiciliar (ROCHA et al, 1998). A terapêutica com bifosfonato é utilizada no tratamento desta doença, estimando-se que em 2005 mais de 14 milhões de mulheres foram tratadas com essa medicação (VERA et al, 2007).

2.3 BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos são potentes inibidores dos osteoclastos e são considerados a terapia de primeira escolha para doenças que afetam o metabolismo ósseo, como osteoporose; doença de paget; tumores malignos; e outras metástases ósseas (MADRID; SANZ, 2009). Eles apresentam baixa absorção intestinal, são excretados através dos rins sem alteração metabólica e têm uma afinidade elevada pelos cristais de hidroxiapatita (FLEISCH,1998).

Os estudos de farmacocinética, em humanos e em animais, demonstraram que a forte ligação dos bifosfonatos nos cristais de hidroxiapatita resultam na retenção dessa droga por períodos prolongados no osso, e tornam-se localmente ativos novamente quando esse osso é reabsorvido (LIN, 1996). Esta propriedade levanta a possibilidade de eficácia clínica prolongada e risco de dano prolongado (COLÓN-EMERIC, 2006).

A meia vida dos bifosfonatos varia de meses a anos, com relatos sugerindo que eles podem ser encontrados no osso depois de uma década após sua administração. No entanto, uma vez que um novo osso é depositado sobre a camada contendo bifosfonatos, os efeitos sobre osteoclastos é diminuída (WANG, et al, 2007).

2.3.1 Composição

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos análogos aos pirofosfatos endógenos, que são capazes de se depositar no osso e inibir a função

osteoclástica (FLEISCH,1998). A estrutura química do bifosfonato apresenta uma ligação P-C-P, o que difere do pirofosfato que é P-O-P. Assim, essa substituição do átomo de oxigênio pelo átomo de carbono é responsável por uma maior afinidade desses compostos pelo osso, promovendo sua ligação a matriz óssea mineralizada e tornando esses fármacos resistentes a atividade da fosfatase (RODAN; RESZKA,2002). Como o carbono faz 4 ligações covalentes, além dos dois grupamentos fosfato ligados a um carbono central, há mais duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2. A primeira cadeia, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos bifosfonatos, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa, R2, determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico (BRAUN; LACONO, 2005). A composição química do bifosfonato determina o potencial da droga. A adição do grupo amina no final da cadeia lateral aumenta o potencial do medicamento (FLEISCH, 2002).

2.3.2 Mecanismo de ação

A ação dos bifosfonatos depende da estrutura química da droga. As duas principais categorias, presentes na cadeia R2, são bifosfonatos não nitrogenados e nitrogenados (GREEN,2004).

Ambas as formas de bifosfonatos são levadas para dentro de estruturas mineralizadas e liberadas durante reabsorção. Na liberação, os bifosfonatos são internalizados pelos osteoclastos. Os bifosfonatos não-nitrogenados são metabolizados pelos osteoclastos e passam a ser substrato na síntese de análogos citotóxicos de adenosina trifosfato (ATP) (BENFORD et al, 1999),que tem função de construir e liderar a apoptose dos osteoclastos.

Os bifosfonatos nitrogenados são levados pelos osteoclastos durante a reabsorção e rompem o caminho do mevalonato. O caminho do mevalonato foi identificado como caminho que lidera a síntese do colesterol. Três moléculas de acetil citosólica succinil-coenzima(CoA), transportada pela mitocôndria , condensa para a forma 3-hidroxi-3 metilglutaril CoA (HMG CoA). A HMG_CoA redutase reduz HMG CoA em mevalonato, que é o primeiro passo na síntese do colesterol. O mevalonato procede através de fosforilação e descarboxilação para se transformar

em isopentenil pirofosfato que condensa com o isômero dimetilalil pirofosfato para formar o geranil pirofosfato. Assim, o geranil pirofosfato condensa com outro isopentenil pirofosfato pela ação enzimática da farnesil difosfonato sintase para formar a farnesil pirofosfato. O bifosfonato nitrogenado inibe esse passo no caminho do mevalonato (GOBER et al, 2003). A inibição desse caminho previne a maioria das modificações pós-translacionais, incluindo aquelas necessárias para promover o transporte vesicular intracelular adequado. Sem transporte adequado, os osteoclastos são incapazes de formar prolongamentos citoplasmáticos, o que é essencial para a reabsorção óssea (ALAKANGAS et al, 2002). Além disso, a inibição do caminho do mevalonato, no nível da formação do farnesil pirofosfato, produz efeito semelhante ao do bifosfonato não nitrogenado, pois ela resulta na construção do isopentenil difosfonato, que pode ser metabolizado dentro de um análogo da adenosina trifosfato intra-celular, promovendo a formação de metabólitos apoptóticos (GOBER et al, 2003).

2.3.3 Tipos de bifosfonatos

Os bifosfonatos podem ser divididos em dois grupos, dependendo da presença ou não de nitrogênio, e em três gerações que estão relacionadas com a potência do medicamento. Na primeira geração está o etidronato, na segunda o alendronato e o pamidronato e na terceira há a presença de uma cadeia cíclica e inclui o risedronato e zoledronato (RUSSELL, 2011)

O risedronato e zoledronato são os bifosfonatos mais potentes, pois possuem uma ação antirreabsortiva de até 10000 vezes maior que o etidronato. O pamidronato e o alendronato possuem uma potência de 10 a 100 vezes maior que o etidronato. Portanto, as propriedades antirreabsortivas da droga aumentam aproximadamente dez vezes entre as gerações dos bifosfonatos (RUSSEL, 2011).

Existem duas vias de administração dos bifosfonatos: oral e a intravenosa. O uso oral dessa droga é feito para tratamento de doenças que ocasionam a lise óssea, como a osteoporose. Já a administração intravenosa é indicada para tratamento de câncer de mama, próstata, pulmão; discrasias de células plasmáticas e outras doenças ósseas malignas, as quais exigem a estrita observância da terapia medicamentosa (CONTE; GUARNERI, 2004).

Na administração por via oral, a droga é reabsorvida em todo trato gastrointestinal com melhor absorção nos segmentos do trato com grandes áreas de superfície. Os bifosfonatos apresentam uma fraca absorção oral, geralmente inferior a 1% da dose administrada. Há pequenas diferenças de absorção entre os fármacos, sendo que os nitrogenados mais utilizados como o alendronato, residronato e ibandronato, apresentam uma absorção de cerca de 0,7% da dose administrada. Os bifosfonatos não nitrogenados, como o etidronato, parecem ter uma absorção maior, sendo aproximadamente 2% da dose administrada (CREMERS; PAPAPOULOS, 2011).

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS DOS BIFOSFONATOS DISPONÍVEIS NO MERCADO BRASILEIRO

Genérico	Comercial	Nit	Indicações	Dose	Potência*	Via
Etidronato	Didronel	Não	Paget	5 mg/Kg/dia 400 mg/dia	1x	IV
Tiludronato	Skelid	Não	Paget	400 mg/dia	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	Não	Neoplasias	300 mg/dia IV	10x	IV/Oral
Pamidronato	Aredia	Sim	Paget Neoplasias	60 mg	100x	IV
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Osteofar Bonalen Endronax Minusorb	Sim	Osteoporose Paget	Osteoporose 70 mg/sem. 10 mg/dia Paget 40 mg/dia por 6 meses	500x	Oral
Ibandronato	Bondronat Boniva	Sim	Osteoporose	150 mg/mês	1.000 x	IV/Oral
Risedronato	Actonel	Sim	Osteoporose	35 mg/sem. 5 mg/dia	2.000 x	Oral
Zoledronato	Zometa Aclasta	Sim	Paget Neoplasias	5 mg Dose única	10.000 x	IV

FONTE: JUNIOR, CASADO &BARBOZA (2007)

NOTA: NIT= BIFOSFONATO NITROGENADO IV= INTRAVENOSA * POTÊNCIA RELATIVA AO ETIDRONATO

2.3.4 Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares

Uma condição adversa relacionada ao uso de bifosfonatos é a osteonecrose dos maxilares, que é caracterizada pela presença de necrose e exposição óssea na maxila ou mandíbula há pelo menos oito semanas em pacientes

tratados com bifosfonatos e que não tenham sido submetidos a radioterapia na região (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009). Na maioria dos casos, esse efeito adverso está associado ao uso de bifosfonatos nitrogenados intravenosos, como o ácido zoledrônico e pamidronato (MARX, et al, 2005). Entretanto, há casos relatados de osteonecrose dos maxilares em pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais, como o alendronato, ibandronato e risedronato (LO, et al, 2010). A maioria dos casos ocorrem após tratamentos bucais invasivos (extrações, cirurgias periodontais, instalação de implantes dentários), mas existem algumas lesões que aparecem espontaneamente e outras que estão associadas com a presença de doença periodontal (LAZAROVICI, et al, 2009).

Um estudo envolvendo 368 relatos de osteonecrose nos maxilares associado ao uso de bifosfonato, na Austrália, detectou que 94% dos casos eram em pacientes que apresentavam mieloma múltiplo ou metástase óssea e recebiam bifosfonatos intravenosos. Uma pequena proporção fazia uso de bifosfonatos via oral para tratamento de osteoporose. O estudo também relatou que 60% dos casos precederam um procedimento cirúrgico-odontológico (ADRAC, 2005).

Segundo MARX, et al, 2005 o tempo de indução média para exposição óssea clínica e sintomas em pacientes que faziam uso de bifosfonatos foi de 14,3 meses para aqueles que receberam pamidronato, 12,1 meses para aqueles que receberam ambos, 9,4 meses para aqueles que receberam o zolendronato, e 3 anos para aqueles que receberam alendronato.

Um estudo realizado por YAROM et al, 2007, mostrou que a duração média do uso semanal de alendronato 70mg, antes de desenvolver osteonecrose dos maxilares é de aproximadamente 4,1 anos .

LAZAROVICI et al 2009, diagnosticaram osteonecrose dos maxilares após 27 meses de uso de ácido zolendronico, 48 meses de pamidronato e 67 meses de alendronato.

O risco de osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos parece estar associado ao aumento da duração do tratamento com bisfosfonatos orais, por mais de três anos. Porém, ainda são necessários mais estudos para confirmar essa

associação, pois não há evidências científicas suficientes (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009)

2.3.4.1 Etiopatogenia

O mecanismo pelo qual se desenvolve a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato ainda não está completamente elucidado, mas existem diversas teorias em relação aos diferentes mecanismos para seu aparecimento e desenvolvimento.

De acordo com MARX, et al., 2005, os maxilares apresentam uma alta taxa de remodelamento ósseo relacionado tanto as suas atividades diárias quanto a presença dos elementos dentários, que fazem com que seja obrigatória a remodelação óssea ao redor do ligamento periodontal. Além disso, comparado com outros ossos do corpo humano, os maxilares possuem um grande aporte sanguíneo. Assim, sabe-se que os bisfosfonatos se concentram em grandes quantidades na região bucomaxilofacial. A presença de doenças crônicas, tratamentos dentários invasivos, uma camada muito fina de mucosa recobrindo o osso e uma alta concentração de bifosfonatos nessa região anatômica faz com que a osteonecrose se manifeste apenas nos maxilares. Ainda de acordo com MARX, et al, 2005, os osteoblastos e os osteócitos têm uma vida média de apenas 150 dias. Se, quando ocorrer a sua morte, a matriz mineral não for reabsorvida pelos osteoclastos, o osso se torna acelular e necrótico. Os pequenos capilares presentes no interior do osso involuem e o osso se torna avascular. Assim, um colapso espontâneo da mucosa de revestimento, alguma forma de injúria, ou uma cirurgia invasiva nos maxilares, podem levar o osso necrótico a ficar exposto ao ambiente bucal, impedindo a cicatrização.

Segundo MIGLIORATI et al, 2005 , com o uso de bifosfonatos a renovação óssea torna-se profundamente suprimida, até um ponto em que sua taxa de renovação é mínima. Isto faz com que o osso fique mais frágil e não seja capaz de reparar as microfraturas que ocorrem diariamente. Na cavidade bucal, os maxilares estão constantemente sujeitos a forças mastigatórias e a sua taxa de renovação e remodelação óssea é maior que outros ossos. Assim, quem faz uso de bifosfonato

não é capaz de reparar essas microfraturas que ocorrem, levando a uma maior suscetibilidade para a ocorrência de osteonecrose (MIGLIORATI et al, 2005).

KIM et al, 2010, relataram que os osteócitos são células de semi-vida longa e em condições normais são substituídos quando se dá a renovação óssea. A supressão da reabsorção óssea causada pelos bifosfonatos impede a renovação dos osteócitos, conduzindo assim ao aparecimento de lacunas vazias no local. Os osteócitos e osteoblastos estão ligados entre si através de intracanalículos que desempenham um importante papel na supressão de nutrientes ao osso. Assim, com o desaparecimento dos osteócitos, a nutrição óssea fica comprometida levando a osteonecrose. Ainda de acordo com KIM et al, 2010, uma outra hipótese em relação aos osteócitos, tem como base a toxicidade dos bifosfonatos para os osteócitos. Os bifosfonatos se depositam dentro das lacunas onde estão inseridos os osteócitos e agem como substâncias tóxicas, levando a morte dessas células e portanto a osteonecrose.

Existe também uma hipótese em que a presença de osteonecrose associada ao uso de bifosfonato esteja relacionada a presença de *Actinomyces*. Isso porque, essa é a bactéria mais frequentemente isolada nessa situação de necrose óssea. Acredita-se que o *Actinomyces* pode levar a lise do osso por liberação de ácido e protease. Assim, a lise óssea não relacionada com os osteoclastos inibe a indução da osteogênese pelos osteoblastos. Apesar disso, essa hipótese não apresenta grande suporte científico como causa da osteonecrose dos maxilares (KIM et al, 2010).

A literatura tem mostrado que existem fatores potenciais que podem aumentar o risco de osteonecrose em pacientes que recebem bifosfonatos incluindo: quimioterapia, terapia concomitante com corticóides, dose cumulativa de bifosfonatos, duração da terapia, presença de comorbidades médicas e dentárias, doenças infecciosas, trauma dental, pré-existência de uma doença dental e a realização de procedimentos dentários invasivos. Ocasionalmente, outros fatores de risco concomitantes podem estar presentes de forma não aparente, sendo necessário um maior número de investigações sobre a relação entre osteonecrose dos maxilares e os bifosfonatos (MARX, et al., 2005; RUGGIERO et al., 2006).

2.3.4.2 Marcador da remodelação óssea

Através de um exame denominado CTX, pode-se correlacionar o tempo de uso do bifosfonato oral e indicar uma recuperação de remodelação óssea se o bifosfonato oral foi interrompido. O CTX é realizado através de um exame de sangue em jejum e tem a função de medir um marcador indireto da remodelação óssea- um peptídeo específico de ligações cruzadas de colágeno tipo I no osso. O colágeno tipo I é um componente orgânico estrutural do osso e é responsável por 98% do total de proteínas no osso. O fragmento de telopeptídeo em questão é clivado a partir das principais cadeias de colágeno reticuladas pelo osteoclasto durante a reabsorção óssea. O seu nível no sangue é, portanto, proporcional à quantidade de reabsorção osteoclástica ocorrendo no momento em que o sangue é extraído. A avaliação do risco relativo foi visto como: valores CTX inferior a 100 pg / mL que representa risco elevado, os valores entre 100 valores CTX pg / mL e 150 pg / mL que representa risco moderado e CTX acima de 150 pg / mL que representa um risco mínimo. Foi observado que os valores do CTX aumentaram entre 25,9 pg / mL a 26,4 pg / mL para cada mês após a interrupção da droga, indicando uma recuperação de remodelação óssea e uma orientação quanto ao momento em que possa ser realizado procedimentos com o mínimo de risco. Além disso, a interrupção da droga associada a um aumento do valor de CTX acima do limiar de 150 pg / mL foram observados para correlacionar a cicatrização óssea espontânea ou uma resposta de cura completa depois de um procedimento de debridamento (MARX et al, 2007).

2.3.4.2 Tratamento

RUGGIERO et al, 2004, avaliaram 63 pacientes com diagnóstico de osteomielite refratária e um histórico de tratamento crônico com bifosfonatos. Cinquenta e seis pacientes receberam bisfosfonatos intravenosos por pelo menos 1 ano e sete pacientes estavam em tratamento crônico com bifosfonatos orais. As lesões típicas apresentadas eram ou um alvéolo não curado após extração ou um osso maxilar exposto, ambos foram refratários ao debridamento conservador e

terapia antibiótica. A biópsia das lesões não mostrou nenhuma evidência de doença metastática. A maioria destes pacientes necessitou de intervenção cirúrgica para remover o osso envolvido.

Segundo MARX, et al 2005, para os casos que se apresentam com exposição óssea dolorosa, o controle efetivo a um estado livre de dor, sem resolução do osso exposto é de 90,1%, utilizando um regime de antibióticos, juntamente com 0,12% de antisséptico bucal a base de clorexidina.

YAROM et al, 2007, sugerem antibioticoterapia com amoxicilina 1,5 a 3 g por dia ou doxiciclina 100 a 200mg e curetagem como tratamento para a osteonecrose dos maxilares

Segundo CURY et al, 2007, há uma eficácia do uso de mediadores celulares, como o plasma rico em plaquetas (PRP), associado ao debridamento cirúrgico, antibioticoterapia prolongada, irrigação com antimicrobianos e controle clínico e radiográfico para o tratamento da osteonecrose associada aos bifosfonatos. Os autores concluíram que esse protocolo de tratamento mostrou resultados aceitáveis, pois os três casos tratados evoluíram com cicatrização e cura da osteonecrose.

WANG et al, 2007, trataram com sucesso a cicatrização comprometida notada em um paciente que faz uso de bifosfonatos orais a longo prazo, através do uso de antibióticos sistêmicos, enxaguatórios bucais, e gerenciamento de defeitos agressivo, através da desintoxicação e mistura de enxerto ósseo e tetraciclina.

Já LAZAROVICI et al, 2009, concluíram que o uso a longo prazo de antibióticos e procedimentos cirúrgicos mínimos resultaram na cura completa em apenas 18% dos casos e parcial em 52% dos doentes. Entretanto, 30% não apresentaram resposta ao tratamento.

Existe também, o tratamento com oxigênio hiperbárico, que já é utilizada há 30 anos no tratamento da osteonecrose. Contudo, ainda são poucos os estudos no tratamento da osteonecrose associada aos bifosfonatos. Durante o processo, há o aumento da quantidade de oxigênio presente no sangue, permitindo assim uma maior oxigenação tanto sangue quanto nos tecidos periféricos

Acredita-se que há redução do edema e inflamação, mobilização de células estaminais e moderação do efeito de supressão do turnover ósseo causado pelos bifosfonatos.

Os resultados de alguns estudos recentes são animadores, na utilização do oxigênio hiperbárico coadjuvante com tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos, demonstrando algumas melhorias na cicatrização da ferida e nos índices de dor no longo prazo. Contudo, a sua eficácia como tratamento único para a osteonecrose associada ao bifosfonato ainda não foi comprovada (SERRA et al, 2008).

VESCOVI et al, 2008, realizaram um estudo com 28 pacientes utilizando laser em baixa intensidade (Nd: YAG), Entre os 14 pacientes que apresentavam osteonecrose associada ao uso de bifosfonato e realizaram o tratamento com laser, 9 demonstraram remissão completa da lesão e 3 diminuíram os sintomas, mas permaneceram com a exposição óssea. Os autores afirmam que o laser tem um potencial antimicrobiano e bioestimulador do tecido ósseo e acreditam que pode ser um auxiliar no tratamento das lesões.

PAUTKE et al, 2009, demonstraram a viabilidade da ressecção óssea guiada por fluorescência de tetraciclina no tratamento da osteonecrose. Foi realizada administração pré-operatória de 10 dias de doxiciclina em doentes que sofrem de osteonecrose dos maxilares, uma quantidade suficiente dessa medicação é incorporada no osso saudável e pode ser visualizada com lâmpada médica certificada (VELscope) emitindo luz excitante em 400 a 600nm. A vantagem de marcação óssea pré-operatória se baseia no fato de que a tetraciclina é incorporada no osso saudável (não necrótico) e é facilmente visualizada com um ideal de excitação de 390-430 nm. Em consequência, a extensão e as bordas do tecido necrótico podem ser identificadas e removidas de uma maneira reprodutível. Portanto, como na terapia da osteonecrose dos maxilares conceitos conservadores são favoráveis, o fato de que agora o osso necrótico pode ser ressecado seletivamente significa uma melhora na terapia cirúrgica conservadora dessa lesão.

MARTINS et al, 2011, compararam o efeito de três tratamentos diferentes na cicatrização da osteonecrose de 22 pacientes com câncer. Os protocolos utilizados foram: antibioticoterapia para o grupo 1, antibioticoterapia associada a intervenção cirúrgica para o grupo 2, e antibioticoterapia associada a intervenção cirúrgica,

aplicação de plasma rico em plaquetas e laser de baixa intensidade para o grupo 3. Após um mês de acompanhamento, observou-se que um percentual maior de pacientes (86%) atingiu uma melhora clínica significativa, sem presença de exposição óssea no grupo 3 se comparado ao grupo 1 (0%) ou ao grupo 2 (40%)

LÓPES- CÉDRUN et al, 2013, acreditam que a ressecção óssea das lesões deve ser a mais conservadora possível. Entretanto, obtiveram altas taxas de remissão completa da osteonecrose com a remoção total do osso necrosado.

2.3.5 Bifosfonatos e implantodontia

Segundo recomendações publicadas pela AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 2006, a colocação de implantes dentários ou a regeneração óssea guiada envolve um maior risco de osteonecrose em pacientes submetidos a tratamento com bifosfonatos orais.

JEFFCOAT, 2006, avaliou 102 implantes de pacientes que tomavam bisfosfonatos por períodos que variaram entre um e quatro anos (média de 3 anos) antes da cirurgia, e nenhum implante foi perdido. Não houve ocorrência de osteonecrose e não foram encontradas diferenças significativas quando os resultados foram comparados com um grupo controle que não tomou a droga.

No entanto, WANG et al, 2007, publicaram um caso de cinco implantes inferiores em um paciente que estava tomando alendronato por via oral por mais de dez anos, produzindo um defeito ósseo com necrose em torno de um dos implantes, seis semanas após a cirurgia.

MARX et al, 2007, também encontraram dois casos de osteonecrose resultante da cirurgia de implante em pacientes que tomaram bisfosfonatos por via oral durante períodos de mais de três anos.

Em um estudo realizado por GRANT et al, 2008, um total de 468 implantes foram colocados em 115 pacientes que relataram ter realizado a terapia com bifosfonatos orais. Oitenta e nove tomaram bisfosfonatos antes da cirurgia de implante sendo que trinta e três deles por mais de três anos. Não houve nenhuma evidência de bifosfonato associada osteonecrose da mandíbula. Dos 468 implantes,

466 estavam inteiramente integrados e cumprindo os critérios estabelecidos de sucesso. Apenas dois implantes não osseointegraram, dos quais um paciente tinha tomado bisfosfonatos orais durante quatro anos que antecedem a cirurgia. Dos 115 pacientes, trinta e dois deles receberam levantamento de seio maxilar e seis destes estavam em uso bisfosfonatos por mais de três anos antes da cirurgia. As taxas de sucesso dos implantes foram comparáveis para pacientes recebendo terapia de bifosfonatos orais e aqueles que não recebem tal tratamento (GRANT, et al, 2008).

Segundo BELL & BELL, 2008, os pacientes que tomam bifosfonatos orais não apresentam maior risco de falha do implante ou do enxerto ósseo que outros pacientes. Foi realizado um estudo envolvendo a análise de 42 pacientes (101 implantes), que tinham tomado medicamentos contendo bifosfonatos, antes de cirurgias que envolvem enxerto ósseo ou a colocação de implante. Os pacientes estavam tomando bifosfonatos de 6 meses a 11 anos antes da cirurgia, e a maioria continua tomando estes medicamentos no tempo presente. Nenhum paciente apresentou sinais de osteonecrose da mandíbula. Cinco implantes falharam em cinco pacientes diferentes. Três destes cinco pacientes tomaram bisfosfonatos por mais de três anos. Entretanto, quatro destes doentes tinham recebido outros implantes ao mesmo tempo com êxito na osseointegração. Dos sessenta e oito enxertos ósseos realizados, houve apenas uma falha. A taxa de sucesso foi de 95%, que é comparável com a taxa de sucesso normal de 96,5% pelo mesmo operador (BELL & BELL, 2008).

MADRID E SANZ, analisaram, através de pesquisa bibliográfica, uma serie prospectiva e 3 series retrospectiva (217 doentes) e concluíram que a instalação de implantes pode ser considerada um procedimento seguro em pacientes que tomam bifosfonatos orais por menos de 5 anos no que diz respeito à ocorrência de osteonecrose dos maxilares. Além disso, acreditam que ingestão de bifosfonatos orais não influenciam as taxas de sobrevivência de implantes a curto prazo, ou seja, de 1 a 4 anos (MADRID E SANZ, 2009).

Um grande estudo de 46 dentistas na Austrália reuniu informações sobre cerca de 28000 implantes em 16 000 pacientes durante um período de 10 anos. A prevalência estimada de osteonecrose dos maxilares em doentes tratados com bisfosfonatos orais foi de 0,89% (GOSS et al, 2010)

MARTIN, et al, avaliaram 589 indivíduos que apresentavam implantes dentários e faziam uso de bifosfonatos orais. 16 pacientes obtiveram falhas de 26 implantes. A perda inicial (até 1 ano após a colocação) ocorreu em 8 pacientes (8 implantes), enquanto que as falhas tardias (mais de 1 ano após a colocação) ocorreram em 10 pacientes (18 implantes), 2 pacientes tiveram as falhas precoces e tardias (MARTIN, et al, 2010).

Em um estudo de caso-controle que envolveu 337 pacientes do sexo feminino, com idades entre 40 anos e com 1.181 implantes colocados, foram identificados casos que apresentaram falhas em um ou mais implantes. Os controles foram selecionados aleatoriamente para cada caso. Pode-se observar que o uso de bifosfonatos orais foi 2,69 vezes maior nas mulheres que apresentaram falhas nos implantes em comparação com aquelas que obtiveram sucesso na instalação do implante. Apesar de não se observar interação significativa, as análises estratificadas sugerem que a associação entre o uso de bifosfonatos orais e falha do implante dental era mais forte na maxila do que na mandíbula (YIP, et al, 2012)

O conhecimento atual sobre os efeitos da osteopenia / osteoporose sobre as doenças periodontais e perda óssea alveolar é inconclusivo. É muito claro que os bifosfonatos não são indicados como tratamento adjuvante, como parte da terapia periodontal, devido ao risco de osteonecrose. Quanto a colocação do implante, não há dados convincentes de que é contra-indicado no paciente com osteoporose. No entanto, o paciente deve entender o pequeno risco de comprometimento da cicatrização óssea na instalação do implante, se o mesmo faz uso de bifosfonatos orais (CORGEL, 2012).

KWON et al, 2012, avaliaram dezenove pacientes diagnosticados com osteonecrose da mandíbula associada com implantes dentários e concluíram que a maioria usava bifosfonatos orais para a osteoporose. Em apenas três pacientes pode-se considerar que a cirurgia de implante foi a desencadeadora de osteonecrose, pois desenvolveram essa lesão 6 meses após a cirurgia de implante. Em muitos pacientes houve uma osteointegração bem sucedida depois da instalação de implante por uma média de 35 meses, até que ocorreu desenvolvimento da osteonecrose.

MEMON et al, 2012, realizaram um estudo para comparar a taxa de sucesso inicial e as mudanças da crista óssea de implantes dentários em pacientes que tomam bisfosfonatos orais no momento da colocação do implante com as dos pacientes que nunca tomaram bisfosfonatos. Foi analisado os prontuários de 100 mulheres (153 implantes) que estavam tomando bifosfonatos orais no momento da colocação do implante e 100 mulheres (132 implantes) que nunca tomaram bisfosfonatos. Eles concluíram que o uso de bifosfonatos orais no momento da colocação do implante e durante a cicatrização não afetou as taxas de sucesso inicial dos implantes ou mudanças na crista óssea até o momento da reabertura. Além disso, o local da instalação do implante e a duração da terapia com a droga, no momento da colocação não foram significativos na taxa de sucesso nem nas alterações óssea.

LÓPES- CÉDRUN et al , 2013, revisaram os registros médicos, clínicos e radiológicos de acompanhamento da cavidade bucal de 9 pacientes que receberam bisfosfonatos e foram diagnosticados com osteonecrose dos maxilares após a colocação de implantes dentários. Os bisfosfonatos foram alendronato (n = 6), o ibandronato (n = 2), e o risedronato (n = 1), e a indicação mais comum foi a osteoporose (n = 7). O intervalo médio entre o início do tratamento com a droga e o aparecimento de osteonecrose foi de 60 meses. A maioria das lesões foram localizadas em torno dos implantes mandibulares (n = 8). O intervalo médio entre a colocação de implantes dentários e o aparecimento de osteonecrose foi de 34 meses.

MATTEOS et al, 2013, relataram o caso de um paciente que teve diagnóstico recente de osteoporose e recebeu uma dose intravenosa de 5mg de zolendronato 8 meses antes da visita ao dentista. A segunda dose seria administrada após um ano da primeira. Foi realizada a exodontia do elemento 21 e 2 meses depois instalado um implante no local. Após um período de 6 meses da instalação do implante o paciente foi reavaliado e não houve alterações ósseas. De acordo com esse caso clínico, eles concluíram que a administração de uma única dose de zolendronato intravenoso não parece ser uma contra- indicação absoluta para a instalação de implante.

3 DISCUSSÃO

Apesar do mecanismo preciso de ação dos bifosfonatos ainda permanecer parcialmente compreendido, uma alteração na homeostasia óssea, juntamente com a realização de uma injúria ao tecido ósseo, parece ser a chave para o desenvolvimento da osteonecrose (MARX et al, 2003)

Segundo a AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009, a osteonecrose dos maxilares é caracterizada pela presença de necrose e exposição óssea na maxila ou mandíbula por um período de pelo menos oito semanas em pacientes tratados com bifosfonatos e que não tenham sido submetidos a radioterapia na região. Entretanto LÓPES- CÉDRUN et al, 2013, observaram que nenhum osso foi exposto em 3 pacientes de sua série de estudo, questionando então a definição do diagnóstico de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos dada pela American Association of Oral e Maxilofacial Surgeons, e apoiando o conceito de uma variante de osteonecrose sem exposição do osso.

Acredita-se que o risco de osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos está associado ao aumento da duração do tratamento com a droga (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009). Segundo MARX et al, 2005, YAROM et al, 2007, LAZAROVICI et al 2009, o aparecimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes que faziam uso de alendronato ocorreu a partir do terceiro ano da administração da droga.

MARX et al, 2007, recomendam uma análise através do exame CTX, que tem a função de medir um marcador indireto da remodelação óssea, com o objetivo de avaliar o risco de osteonecrose em doentes que fazem uso de bisfosfonatos por mais de três anos. Os valores obtidos que são maiores do que 150 pg / mL permite que qualquer tipo de cirurgia seja realizada com o mínimo risco e sem a necessidade de suspender o medicamento. Quando os valores são inferiores a 150 pg / mL, a medicação deve ser suspensa por um período de quatro a seis meses, ou uma opção de tratamento alternativa envolvendo outros tipos de próteses devem ser considerados. Entretanto, BAGAN et al, 2008, estudaram este marcador biológico em 15 pacientes que apresentavam osteonecrose associada ao uso de bifosfonato por via intravenosa, comparando com um grupo controle de 10 pessoas saudáveis

pareados por idade e gênero. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas dos grupos entre este teste e o número de áreas ósseas expostas ou o tamanho de áreas de necrose dos pacientes.

Para o tratamento da osteonecrose, MARX et al, 2005, acreditam que a realização de curetagem e recontorno ósseo tem se mostrado contraproducentes e levado a uma maior exposição óssea, piorando os sintomas e aumentando o risco de fratura dos maxilares. Portanto, a sua realização deveria apenas ser considerada em casos refratários ao manejo não cirúrgico e na presença de sintoma contínuos. Entretanto, YAROM et al, 2007, LAZAROVICI et al 2009, LÓPES- CÉDRUN et al, 2013, apresentaram resultados significativos com a utilização de antibióticos sistêmicos, enxaguatórios bucais e curetagem óssea para a regressão das lesões. Existem ainda autores que apoiam, além dos antibióticos, enxaguatórios e curetagem óssea, o uso de laser de baixa intensidade e do plasma rico em plaquetas como tratamento complementar da osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos (CURY et al, 2007, VESCOVI et al, 2008, MARTINS et al, 2011).

PAUTKE et al, 2009, indicam a ressecção óssea guiada por fluorescência de tetraciclina para uma remoção mais conservadora do osso contaminado .

Segundo MARX et al, 2005, o oxigênio hiperbárico não tem mostrado benefícios no tratamento de pacientes com exposição óssea causada pelo uso de bifosfonatos. Contudo, SERRA et al, 2008, acreditam que há bons resultados na utilização do oxigênio hiperbárico, coadjuvante com tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos.

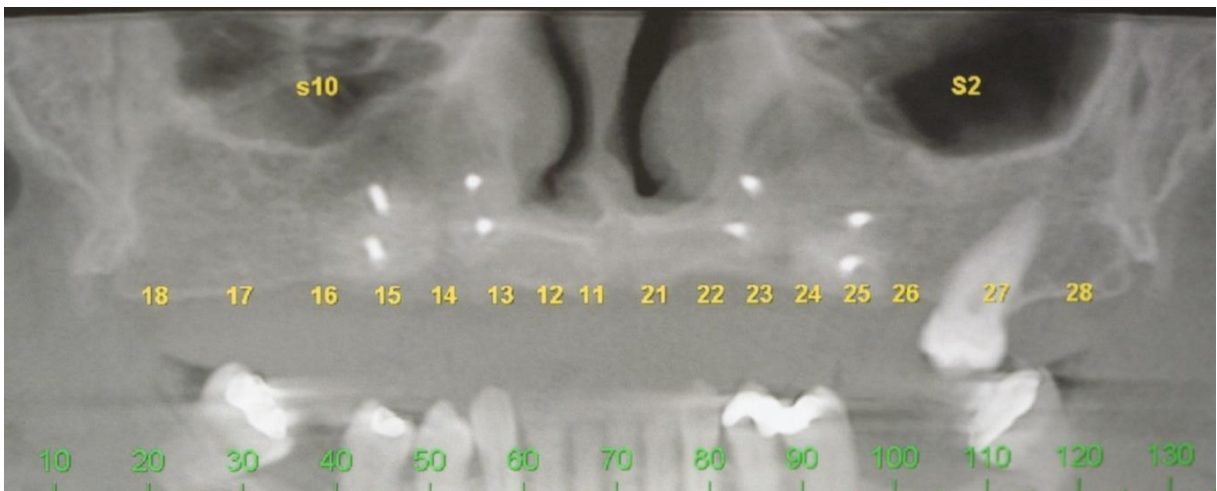
A AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 2006, afirma que há um maior risco de osteonecrose em pacientes submetidos a tratamento com bifosfonatos orais na realização de cirurgia para instalação de implantes dentários.

Segundo estudos realizados por JEFFCOAT, 2006, GRANT et al, 2008, BELL & BELL, 2008, GOSS et al, 2010, as taxas de sucesso dos implantes foram comparáveis com os pacientes que receberam terapia de bifosfonatos e pacientes que não faziam uso dessa medicação. Já WANG et al, 2007, MARX et al, 2007, KWON et al, 2012, LÓPES- CÉDRUN et al , 2013, publicaram casos de

osteonecrose dos maxilares após instalação de implantes dentários em pacientes que faziam uso de bifosfonatos

4 RELATO DE CASO CLÍNICO

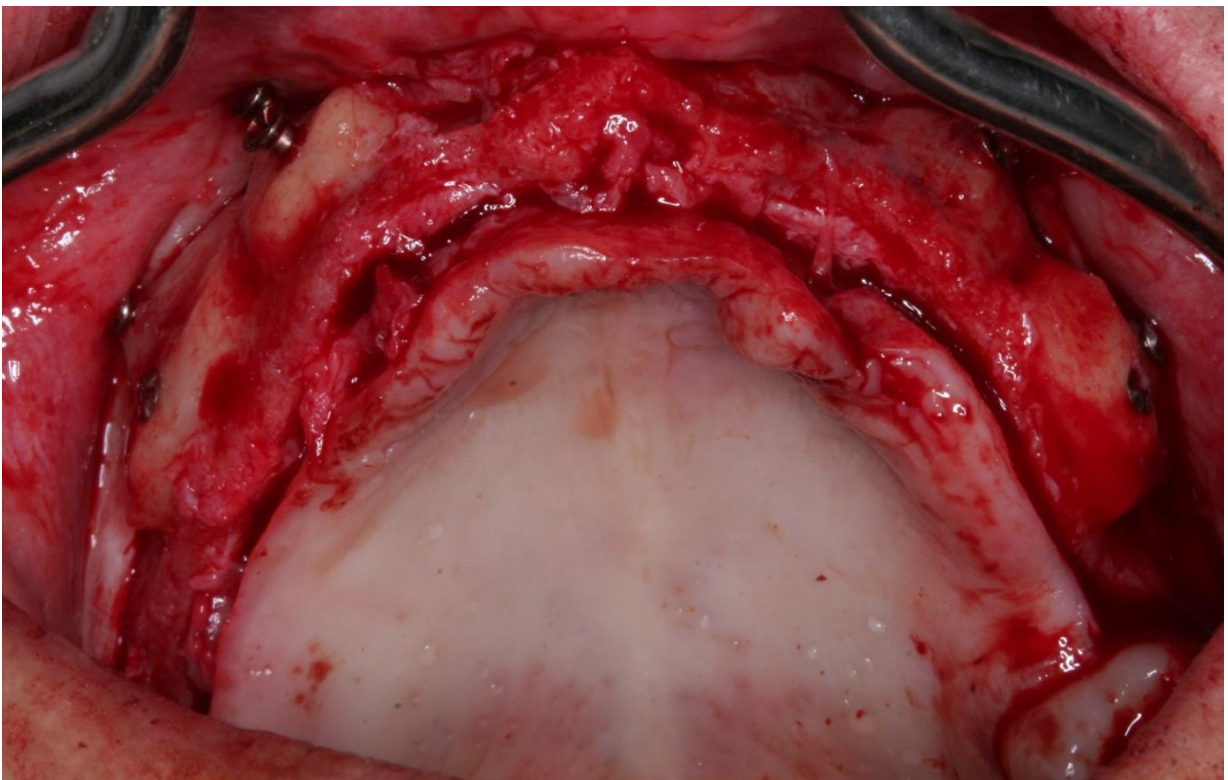
Paciente do sexo feminino, 57 anos, faz uso de alendronato 70mg uma vez por semana para tratamento de osteoporose. Compareceu ao curso de especialização em implantodontia da UFPR, para a realização de enxerto ósseo em região de maxila, no ano de 2008, quando ainda não fazia tratamento com bifosfonatos. Entretanto, quando retornou ao curso, no final de 2011, para a instalação dos implantes dentários, já estava em tratamento com alendronato há quase 2 anos. Apesar do longo tempo decorrido, ainda havia osso suficiente para realizar a cirurgia. Foi planejada a instalação de 7 implantes, em região de maxila, sem interrupção do tratamento para osteoporose. No início de 2013, foi instalado mais um implante na região de molar da mandíbula. Até o momento presente não houveram complicações clínicas com esses implantes.



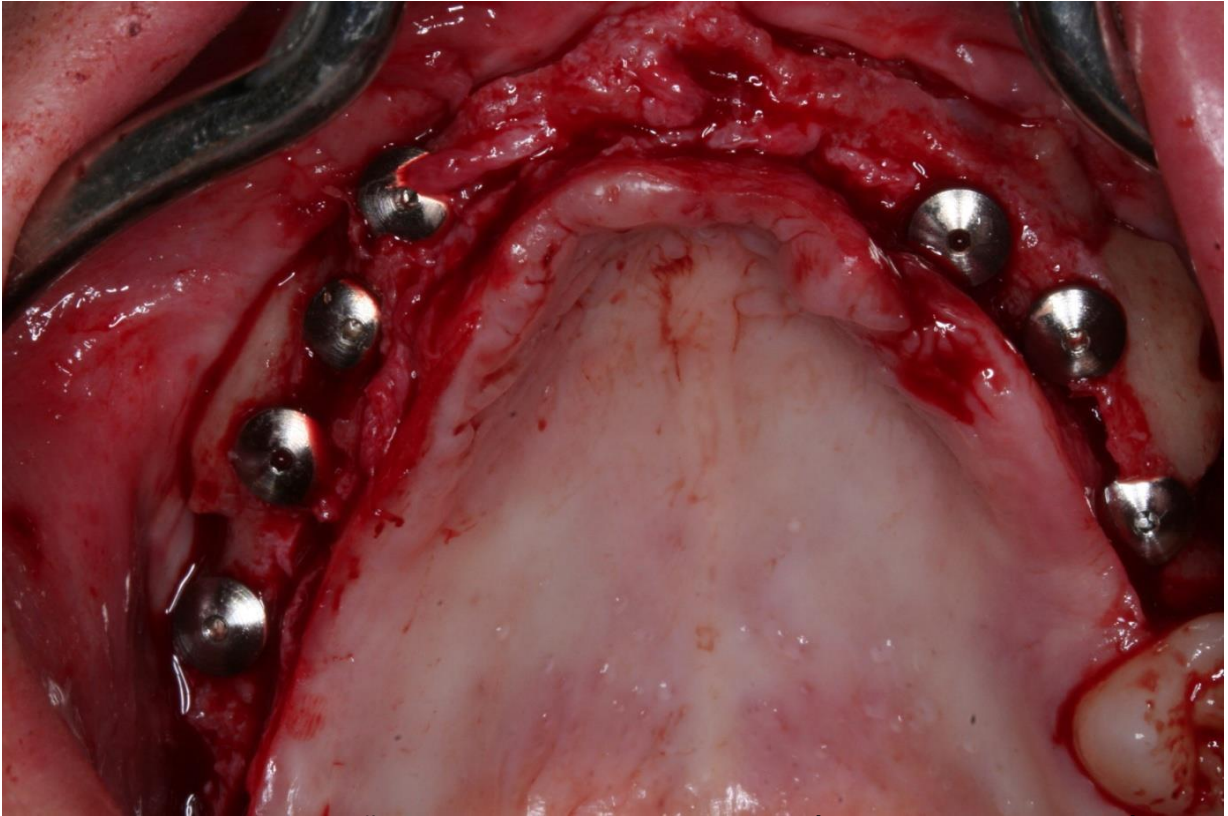
FOTOGRAFIA 01:-CORTE TOMOGRÁFICO COM VISTA AXIAL DA MAXILA.



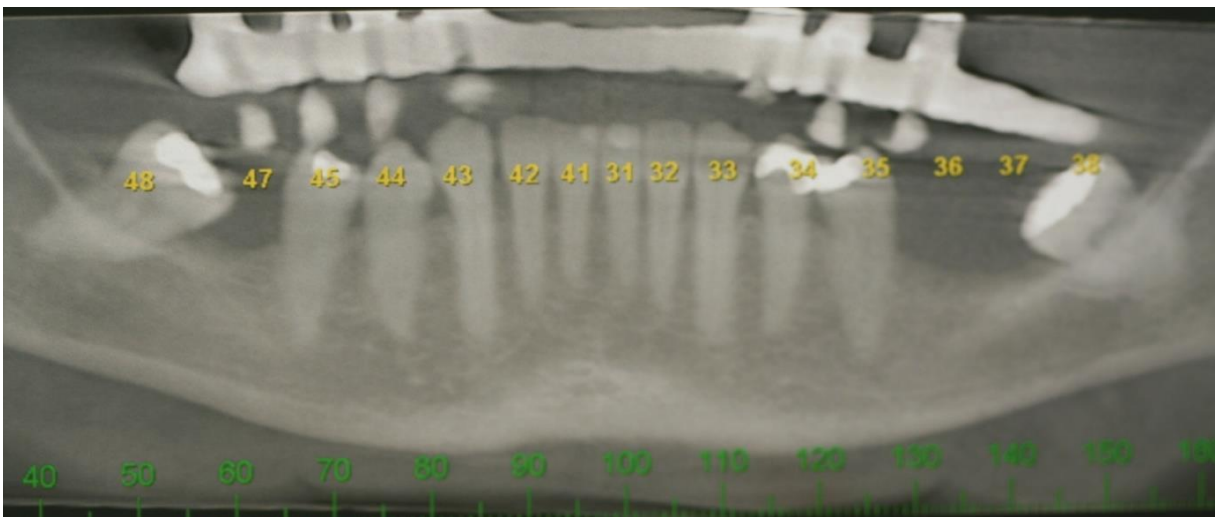
FOTOGRAFIA 02- MAXILA ANTERIORMENTE A INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES



FOTOGRAFIA 3- REGIÃO DE MAXILA, TRANSCIRÚRGICA, PREVIAMENTE A INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES



FOTOGRAFIA 4- REGIÃO DE MAXILA, TRANSCRÚRGICA, LOGO APÓS A INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES.



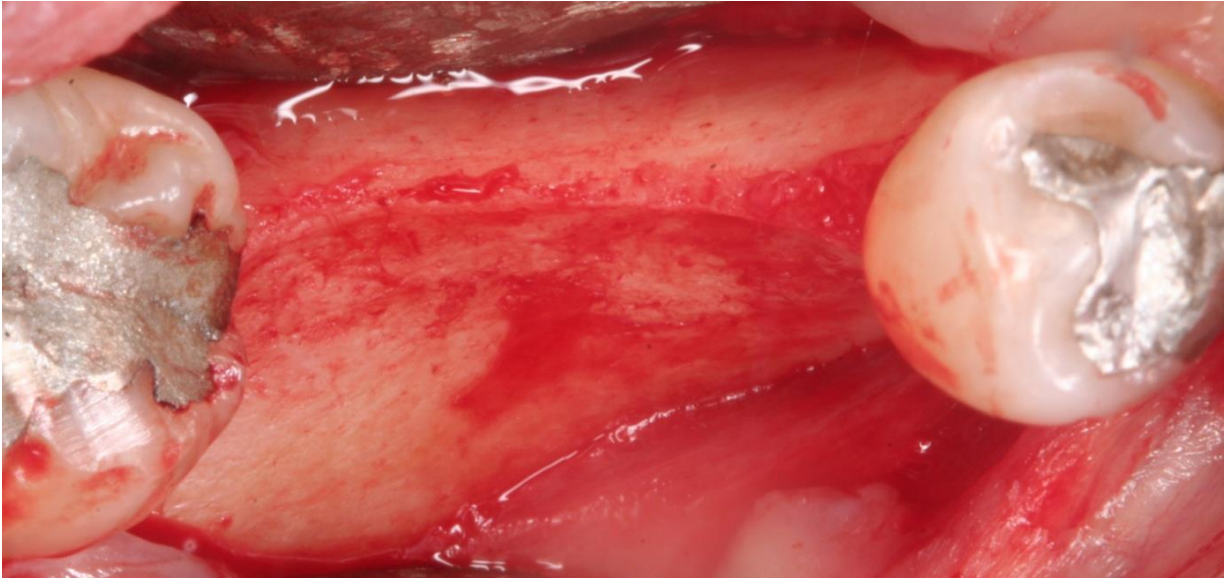
FOTOGRAFIA 05- CORTE TOMOGRÁFICO COM VISTA PANORÂMICA DA MANDIBULA



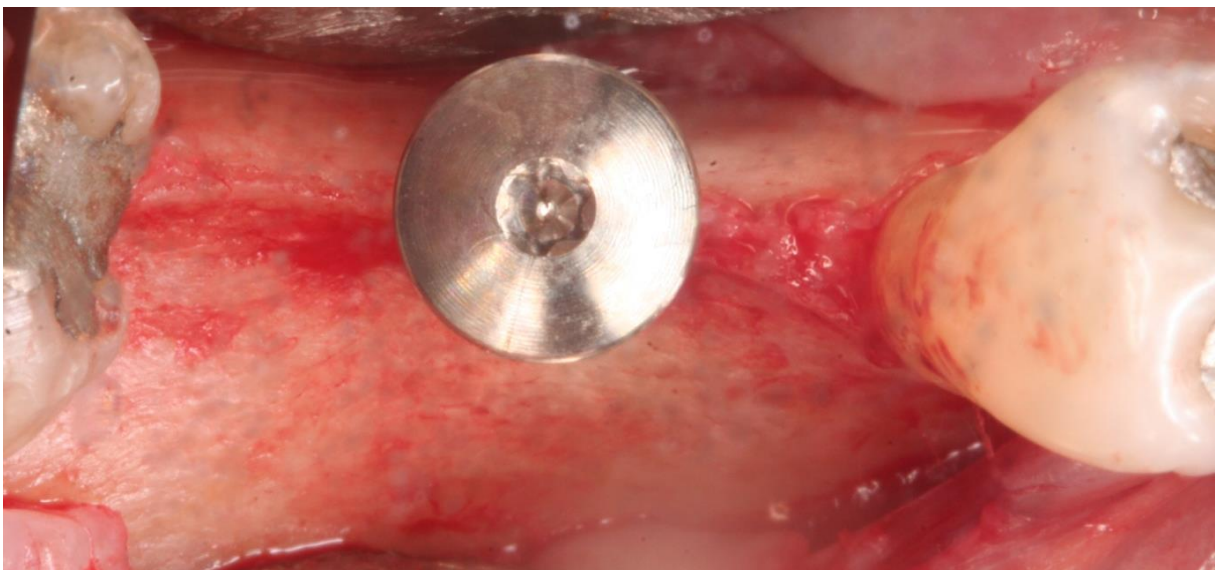
FOTOGRAFIA 06- CORTE TOMOGRÁFICO SAGITAL DA REGIÃO DO DENTE 36



FOTOGRAFIA 07- REGIÃO DO DENTE 36, PREVIAMENTE A INSTALAÇÃO DO IMPLANTE.



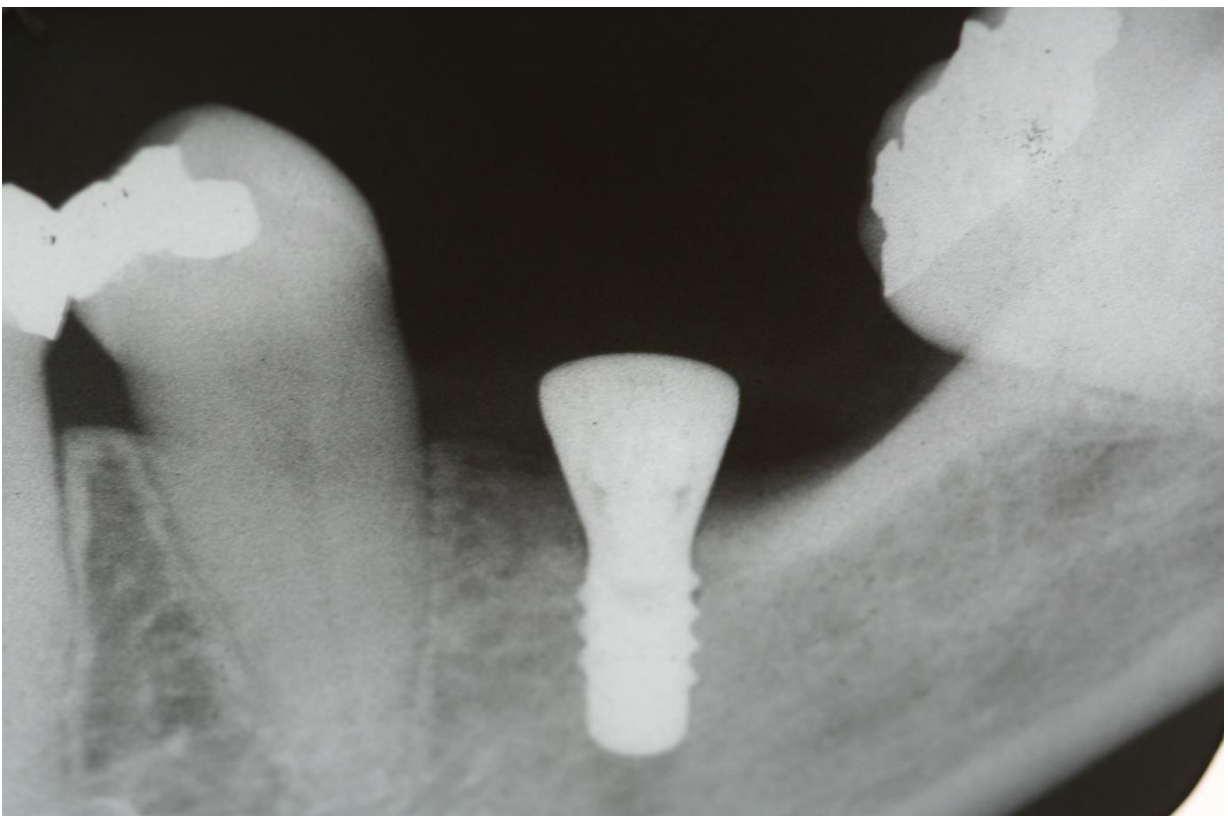
FOTOGRAFIA 08- REGIÃO DO DENTE 36, TRANSCIRÚRGICA, PREVIAMENTE A INSTALAÇÃO DO IMPLANTE



FOTOGRAFIA 09- REGIÃO DO DENTE 36, VISTA OCLUSAL, TRANSCIRÚRGICA, LOGO APÓS A INSTALAÇÃO DO IMPLANTE



FOTOGRAFIA 10- REGIÃO DO DENTE 36, VISTA LATERAL, TRANSCIRÚRGICA, LOGO APÓS A INSTALAÇÃO DO IMPLANTE



FOTOGRAFIA 11 - RADIOGRAFIA DA REGIÃO DO DENTE 36, COM O IMPLANTE INSTALADO.



FOTOGRAFIA 12- RADIOGRAFIA PANORÂMICA DE ACOMPANHAMENTO, 02 ANOS APÓS A INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES NA MAXILA.

5 CONCLUSÃO

Ainda não existe um consenso na literatura sobre a ação dos bifosfonatos, sendo necessários mais estudos sobre os efeitos desta droga no sistema ósseo para determinar quais pacientes podem estar em risco de desenvolver complicações como a osteonecrose dos maxilares e a possibilidade de realizar procedimentos bucais invasivos. No relato de caso, até o momento presente não houveram complicações com a instalação dos implantes. Entretanto, é necessário um acompanhamento constante e por um período mais prolongado da paciente. Portanto, devemos ficar atentos aos pacientes que fazem uso dessa medicação e por quanto tempo estão realizando o tratamento com bifosfonatos.

REFERÊNCIAS

ADRAC. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **Aust Adv Drug React Bull**, v.24, p.3, 2005.

ALAKANGAS,A.; SELANDER, K.; MULARI,M.; HALLEEN, J.; LEHENKARI, P.; MONKKONEN, J.; SALO, J.; VAANANEN, K. Alendronate Disturbs Vesicular Trafficking in Osteoclasts. **Calcif Tissue Int**, v.70, p.40-47, 2002American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc**. v. 136, n.12, p. 1658-1668, 2006.

AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. **J Am Dent Assoc**. v.137, p.1144- 50, 2006.

BAGAN, J.V.; JIMENEZ, Y.; GÓMES, D.; SIRERA, R.; POVEDA, R.; SCULLY, C. Collagen Telo peptide (serum CTX) and its Relationship with the Size and Number of Lesions in Osteonecrosis of the Jaws in Cancer Patients on Intravenous Bisphosphonates. **Oral Oncol**. v.44, p.1088-9, 2008

BELL, B.M.; BELL R.E. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. **J Oral Maxillofac Surg**. v.66, p. 1022-1024, 2008.

BENFORD, H.L.; FRITH, J.C.; AURIOLA, S.; MONKKONEN, J.; ROGERS, M.J. Farnesol and Geranylgerniol Prevent Activation of Caspases by Aminobisphosphonates: Biochemical Evidence for Two Distinct Pharmacological Classes of Bisphosphonate Drugs. **Mol Pharmacol**. v. 56, p. 131-140, 1999.

BRAUN, E.; LACONO, V.J. Bisphosphonates: a Review of Pharmacology and Implications for Patient Management. **Perio Clin Investig**., v.1, p. 1-20, 2005

CANALIS, E. The Hormonal and Local Regulation of Bone Formation. **Endocr Rev**, v. 4, n. 1, p. 62-77, 1983.

COLÓN-EMERIC, C.S. Ten vs Five Years of Bisphosphonate Treatment for Postmenopausal Osteoporosis: Enough of a Good Thing. **JAMA.**, v. 296, p. 2968–2969, 2006

CONTE, P.; GUARNERI, V. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance with Dosing Regimens. **Oncologist**, v.9, p.28-37, 2004.

CORGEL, J. O.; Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy. **Periodontology**, v.59, p. 111-139, 2012

CREMERS, S.; PAPAPOULOS, S. Pharmacology of bisphosphonates. **Bone**, v.49, p. 42-49, 2011.

CURI, M.M. COSSOLIN, G.S.; KOGA, D.H.; ARAÚJO, S.R.; FEHER, O.; SANTOS, M.O.; ZARDETTO, C. Treatment of Avascular Osteonecrosis of the Mandible in Cancer Patients with a History of Bisphosphonate Therapy by Combining Bone Resection and Autologous Platelet-Rich Plasma: Report of 3 Cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.** v. 65, n.2, p. 349-355, 2007.

FARIAS, M.L. Hypercalcemia of Malignancy: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.49, n.5, p. 816-24, 2005

FERNANDES, C.; LEITE, R.S.; LANÇAS, F.M. Bisfosfonatos: Síntese, Análises químicas e aplicações farmacológicas. **Quim. Nova**, v. 28, p. 274-280, 2005.

FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of bone actions. **Endocr Ver.** v. 19, p. 80–100, 1998.

FLEISCH, H. Development of Bisphosphonates. **Breast Cancer Res.** v.4, p. 30-34, 2002

GOBER, H.J.; KISTOWSKA, M.; ANGMAN, L.; JENO, P.; MORI, L.; LIBERO, G. Human T Cell Receptor Gamma delta cells Recognize Endogenous Mevalonate Metabolites in Tumor Cells. **J JEM.**, v. 197, p.163-168, 2003

GOSS, A.; BARTOLD, M.; SAMBROOK, P.; HAWKER, P. The Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Dental Implant Patients: a South Australian Case Series. **J Oral Maxillofac Surg**, v.68, n.18, p.337–343, 2010.

GRANT, B.T.; AMENEDO, C.; FREEMAN, K.; KRAUT, R.A. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Biphosphonates: A Review of 115 Cases. **J Oral Maxillofac Suurg**. v.66, p. 223-230, 2008

GREEN, J. Bisphosphonates: Preclinical review. **Oncologist**. v.9, p.3-13. 2004

JEFFCOAT, M.K. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. **Int J Oral Maxillofac Implants**. v.21, p. 349-353, 2006.

JUNIOR, C.D.F.; CASADO, P.L.; BARBOZA, E.S.P. Osteonecrose Associada ao Bifosfonatos na Odontologia. **Rev. Periodontia**, v.17, p.24-30, 2007.

KIN, Y.; LEE, B.; KWON, Y.; SUH, J.; JENN, S. Study on Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ): Case report and literature review. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, v.36, p.291-302, 2010.

KWON, G.T.; LEE, C.; PARK, J.W.; CHOI, S.; RIJAL, G.; SHIN, H. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. **Clin. Oral Impl**. V.00, p.1-9, 2012

LAZAROVICI, T.S.; YAHALOM, R.; TAICHER, S.; ELAD, S.; HARDAN, I.; YAROM, N. Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws; A Single- Center Study of 101 Patients. **J Oral Maxillofac Surg**. v.67, p.850-855, 2009.

LIN, J.H. Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties. **Bone**. v. 18, p. 75-85, 1996

LO, J.C.; O'RYAN, F.S.; GORDON, N.P.; et al: Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Oral Bisphosphonate Exposure. **J Oral Maxillofac Surg**, v.68, p.243-253, 2010.

LOPES-CÉDRUN, J.L.; SANROMAN, J.F.; GARCIA, A.; PENARROCHA, M.; FEIJOO, J.F.; LIMERES, J.; DIZ, P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **Br J Oral Maxillofac Surg**, 2013

MADRID, C.; SANZ, C. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. **Clin. Oral Impl. Res.** v.20, p.87-95, 2009.

MARTIN, C.D.; et al. Patients With a History of Oral Bisphosphonate Therapy. **J Oral Maxillofac Surg.** v.68, p.508-514, 2010

MARTINS, M.A.T., MARTINS, M.D.; LASCALA, C.A.; CURI, M.M.; MIGLIORATI, C.A.; TENIS, C.A.; MARQUES, M.M. Association of Laser Phototherapy with PRP Improves Healing of Bisphosphonates- Related Osteonecrosis of the Jaws in Cancer Patients: a Preliminary Study. **Oral Oncol.**, 2011.

MARX, R. E.; GARG, A.K. Bone Structure, Metabolism and Physiology: Its Impact on Dental Implantology. **Implant Dentistry**, v.7, p.267-276, n.4, 1998.

MARX, R.E.; SAWATORI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. Bisphosphonate- Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/ Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 63, p. 1567-1575, 2005.

MARX, R.E.; CILLO, J.E.; ULLOA, J.J. Oral Bisphosphonate- Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention and treatment. **J Oral Maxillofac Surg.** v.65, p.2397-2410, 2007

MEMON,S; WELTMAN, R.L.; KATANCIK, J. A. Oral Bisphosphonates: Early Endosseous Dental Implant Success and Crestal Bone Changes. A Retrospective Study. **Int J Oral Maxillofac Implants.** v.27, p.1216–1222, 2012.

MIGLIORATI, C.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P.; SIEGEL, M.; WOO, S. Managing the Care of Patients with Bisphosphonate Associated Osteonecrosis. **JADA**, v. 136, p.1658-1668, 2005.

MIGLIORATI, C. A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P.L.; SIEGEL, M.; WOO, S. B. Managing the Care of Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis An

MODESTO FILHO, J.; AZEVEDO, L. A. P.; AZEVEDO, L. C. P. Tratamento da Osteoporose. **J Bras Med**, v. 71, n. 5/6, p. 77- 79, 1996.

ROCHA, M.O.C.; PEDROSO, E.R.P.; FONSECA, J.G.M.; SILVA, O.A. Terapêutica clínica. **Guanabara Koogan**, cap.67, p. 588-604, 1998.

RODAN,G.A.; RESZKA, A.A. Biphosphonate Mechanism of Action. **Curr. Mol. Med.** v.2, p.571-577, 2002.

RUGGIERO, S. L.; MEHROTRA, B. ROSENBERG, T. J.; ENGROFF S. L. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Biphosphonates: A Review of 63 Cases. **J Oral Maxillofac Surg.** v. 62, p. 527-534, 2004.

RUSSELL, R.G.R. Biphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. **Pediatrics**, v.119, n.2, p. 150-162, 2011.

SERRA, M.P.; LLORCA, C.S.; DONAT, F.J. Oral Implants in Patients Receiving Bisphosphonates: a Review and Update. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.13, n.12, p. 755-60, 2008.

STARCK, W.J.; , EPKER, B.N. Failure of Osseointegrated Dental Implants After Biphosphonate Therapy for Osteoporosis: a Case Report. **Int J Oral Maxillofac Implants.** v.10, n.1, p. 74- 78, 1995.

TURNER, R. T.; RIGGS, B. L.; SPELSBERG, T. C. Skeletal Effects of Estrogen. **Endocrine Rev**, v. 15, n. 3, p. 275-300, 1994.

VERA, J.L.C.P.; MARCOS, J.A.G.; RODRIGUÉS ,S.A.; ARENAS, M.G.; POLANCO, J.C. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw. **Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac**; v.29(5), p. 295-308, 2007

VESCOVI, P.; MERIGO, E.; MANFREDI, M.; MELETI, M.; FORMAINI, C.; BONANINI, M.; ROCCA, J.P.; NAMMOUR, S. Nd: YAD Laser Biostimulation in the Treatment of Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Experience in 28 Cases. **Photomed. Laser Surg.** , v. 26, n.1, p. 37-46, 2008.

WANG, H.L.; WEBER, D.; MCCAULEY L.K. Effect of Long-Term Oral Bisphosphonates on Implant Wound Healing: Literature Review and a Case Report. **J Periodontl.**, v.78, n.3, p.584-594, 2007.

YAROM, N.; YAHALOM, R.; SHOSHANI, Y.; HAMED, W.; REGEV, E.; ELAD,S. Osteonecrosis of the Jaw Induced by Orally Administered Biphosphonate: Incidence, Clinical Features, Predisposing Factors and Treatment Outcome. **Osteopors Int.** v.18, p.1363-1370, 2007

YIP, J.K.; BORRELL, L.N.; CHO, S-C.; FRANCISCO, H.; TARNOW, D.P. Association Between Oral Bisphosphonate Use and Dental Implant Failure Among Middle-Aged Women. **J. Clin. Periodontol.** V.39, p. 408-414, 2012