

Osteonecrose Perimplantar Relacionada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão de Literatura

Rafaela Fonseca RIGO¹, Fernando Vacilotto GOMES², Luciano MAYER³

¹ Cirurgiã Dentista, Especialização em Implantodontia AGOR, RS, Brasil.

² Cirurgião Dentista, Mestre em CTBMF, Especialista em CTBMF e Implantodontia, Professor do curso de Especialização em Implantodontia AGOR, RS, Brasil.

³ Cirurgião Dentista, PhD em CTBMF, Especialista em Prótese e Implantodontia, Coordenador do curso de Especialização em Implantodontia AGOR, RS, Brasil.

Endereço correspondência

Luciano Mayer

Rua Felipe Nery, 296/403 – Auxiliador

90440-150, Porto Alegre/RS, Brasil.

clinica_mayer@hotmail.com

Recebido em 25 de junho (2017) | Aceito em 10 de julho (2017)

RESUMO

O uso de implantes dentários na reabilitação oral de pacientes vem sendo amplamente empregado. No entanto, o uso de algumas medicações, entre elas, os bisfosfonatos, estão sendo associadas como um fator de risco para o insucesso no tratamento com implantes por estar relacionada ao aparecimento de osteonecrose nos maxilares. Portanto, essa monografia tem por objetivo fazer uma revisão de literatura nas principais bases de dados disponíveis sobre os efeitos do uso sistêmico dos bisfosfonatos associado a implantes dentários. A maioria dos estudos mostraram que pacientes que receberam tratamento com bisfosfonato para algum tipo de desordem sistêmica, seja administrado por via oral ou sistêmica, aumentaram o risco para o desenvolvimento de algum tipo de osteonecrose dos maxilares em áreas onde foi realizada cirurgia para colocação de implantes dentários. No entanto, mais pesquisas devem ser realizadas para melhor elucidar as consequências e tratamento para a ocorrência desse problema após procedimentos odontológicos.

Palavras-Chave: Implantes dentários; Bisfosfonatos; Osteonecrose.

ABSTRACT

The use of dental implants in oral rehabilitation of patients has been widely used. However, the use of some medications, among them bisphosphonates, are associated as a risk factor for the failure in implant treatment since it is related to the onset of osteonecrosis of the jaw. Therefore, this thesis aims to make a literature review on the main

databases available on the effects of the systemic use of bisphosphonates associated with dental implants. Most studies have shown that patients receiving bisphosphonate treatment for any kind of systemic disease, is administered orally or systemically, increased risk of developing some type of osteonecrosis of the jaw in areas where it was held surgery for placement of dental implants. However, more research is needed to better elucidate the consequences and treatment for the occurrence of this problem after dental procedures.

Key words: Dental Implants; Diphosphonate; Osteonecrosis.

1. INTRODUÇÃO

A reabilitação de pacientes com implantes dentários vem crescendo cada vez mais, tendo em vista o aumento da expectativa de vida das pessoas, a alta taxa de sucesso e a previsibilidade do tratamento [1].

No entanto, algumas alterações sistêmicas, assim como o efeito de alguns medicamentos, vêm sendo observados como fator de risco para o insucesso do tratamento com implantes dentários, entre eles o uso de bisfosfonatos [1].

Os bisfosfonatos são fármacos inibidores da atividade osteoclástica [2] e têm como principal indicação o tratamento de enfermidades do metabolismo ósseo, tais como a osteoporose. Também são empregados no trata-

mento de complicações relacionadas a neoplasias, como hipercalcemia maligna, lesões osteolíticas do mieloma múltiplo e metástases ósseas associadas ao câncer de mama, próstata, pulmão e a outros tumores de tecidos moles. Condições menos prevalentes, como a doença de Paget e a osteogênese imperfeita, podem ser também tratadas por essas drogas [3].

Esse medicamento é um análogo sintético do pirofosfato inorgânico, o qual apresenta alta afinidade por cristais de fosfato de cálcio, a hidroxiapatita. Portanto, tem como alvo a porção mineral do tecido ósseo, onde permanece por longo período de tempo, e seus efeitos podem persistir por alguns anos. O mecanismo de ação baseia-se na inibição da reabsorção óssea por meio de efeitos sobre os osteoclastos. Após a administração, acumulam-se na superfície óssea, em locais de intensa reabsorção, sendo englobados pelos osteoclastos durante o processo normal de remodelamento. Uma vez no citoplasma da célula, promovem perda de função ou apoptose da mesma, por inibição de sistemas enzimáticos ou produção de metabólitos citotóxicos. Também inibem a diferenciação de macrófagos em osteoclastos, por meio de alterações da via celular do receptor ativador do fator nuclear κ B 19 (RANK), seu ligante (RANKL) e receptor osteoprotegerina (OPG) [4].

Seu uso sistêmico está sendo associado à osteonecrose dos maxilares relacionados aos bisfosfonatos (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – BRONJ) e pode estar relacionada a procedimentos cirúrgicos orais, como extração dentária, implantes dentários ou até mesmo próteses mal adaptadas [4].

Diante da crescente prescrição de bisfosfonatos para tratamento de pacientes com algumas doenças do metabolismo ósseo, como osteoporose, se faz necessária uma revisão de literatura visando elucidar dúvidas relativas ao aparecimento de lesões necróticas nos maxilares após a reabilitação por implantes dentários, bem como condutas referentes a esta condição [4].

Este artigo foi realizado através da revisão de literatura sobre a osteonecrose induzida por bisfosfonatos em áreas com implantes dentários com consulta a livros e às bases de dados Scielo, Pubmed, Cochrane, Lilacs e Internet.

2. Revista da Literatura

Em 2007 a American Association of Oral and Max-

illofacial Surgeons (AAOMS) publicou um position paper, no qual definiu 3 características presentes nos pacientes para serem considerados com necrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – BRONJ), dentre elas: uso contínuo ou prévio de bisfosfonatos, exposição de osso necrótico na região maxilofacial persistindo por mais de 8 semanas e sem história de radioterapia nos maxilares. Alguns fatores de risco foram incluídos, como a potência da droga (uso intravenoso gera maiores resultados do que uso oral), a duração da terapia e o envolvimento de cirurgias dento-alveolares (extrações, implantes dentários, cirurgia periapical, cirurgia periodontal envolvendo osteotomia). Definiu-se, também, estágios do problema e estratégias de tratamento. Em pacientes na categoria de risco que fazem uso de bisfosfonatos, porém não apresentam osso exposto/necrótico só devem ser dadas orientações ao paciente. No estágio 1, em que há osso exposto/necrótico, mas assintomático e sem evidências de infecção deve ser usado antibacteriano oral, avaliação clínica em 40 dias, orientações ao paciente e revisão sobre as indicações para continuidade do uso da droga. No estágio 2 a exposição de osso necrótico vem acompanhada de infecção com dor e eritema com ou sem supuração, devendo receber antibiótico sistêmico, medicação para controle da dor e debridamento superficial para remoção de tecidos moles. Já no estágio 3, a infecção pode estar associada a fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior. Nesse caso, além dos demais tratamentos, deve ser feita cirurgia de debridamento/ressecção como paliativo para infecção e dor a longo prazo [7].

O serum C-telopeptídeo terminal (CTX), avaliado por meio de exame de sangue é um marcador direto do turnover ósseo e usado como uma ferramenta para avaliar a supressão desse turnover causada pelos bisfosfonatos. Sua interpretação para tomada de decisões clínicas é de fundamental importância, sendo considerado como alto risco para valores menores que 100 pg/mL, risco moderado para valores de 100 pg/mL a 150 pg/mL e mínimo risco para índices maiores que 150 pg/mL. Um estudo comparou 30 casos de pacientes que faziam uso do bisfosfonato oral e 116 casos de pacientes que faziam o uso intravenoso. Foi concluído que o uso oral induz osteonecrose com menos frequência, menos severidade, mais previsibilidade e com maior resposta ao tratamento comparado ao uso intravenoso. Observou-se que os resultados do exame CTX se relacionam com a duração de utilização do bisfosfonato oral e pode indicar uma recuperação na remodelação óssea, com valores aumentados se o bisfosfonato oral for descontinuado, sendo uma ferramenta útil para avaliar os riscos e orientar as decisões de tratamento [6].

A necrose nos maxilares relacionadas aos bisfosfonatos (BRONJ) associada com implantes dentários é uma complicação continuamente reportada, muitas vezes associada ao uso da droga, oral ou intravenosa. Grant et al. [7] analisaram 468 implantes colocados em 115 pacientes mulheres, com mais de 40 anos de idade, que faziam uso de bisfosfonato oral antes ou após a cirurgia de implante dentário. No entanto, o estudo não evidenciou BRONJ nos pacientes em avaliação clínica. Portanto, os autores concluíram que a terapia oral com bisfosfonatos não apresenta efeito significativo no sucesso dos implantes por não resultar em osteonecrose dos maxilares [7].

Bell e Bell [8] fizeram um estudo retrospectivo para avaliar se pacientes que faziam uso de medicamentos contendo bisfosfonatos poderiam ser um fator de risco para falha de implantes e enxertos ósseos comparados a outros pacientes. Num total de 100 implantes colocados em 42 pacientes, predominantemente mulheres, as quais faziam uso da droga entre 6 meses e 11 anos antes da cirurgia de implante e continuaram o uso após. Somente 5 implantes falharam, totalizando 95% de sucesso, comparado aos 96,5% de sucesso em 734 implantes de pacientes que não faziam uso da medicação operados pelo mesmo cirurgião em 2006. Dos implantes perdidos, nenhum apresentava sinais de BRONJ, concluindo que o uso oral dos bisfosfonatos não apresenta risco aos implantes ou enxertos ósseos.

A base de conhecimento e a experiência a respeito de BRONJ foi expandindo e necessitando de modificações e refinamentos no Position Paper original de 2007 publicado pela AAOMS. Foi acrescentado o estágio 0 para BRONJ, no qual não há evidências de osso necrótico, mas com sinais clínicos e sintomas não específicos, sendo o tratamento feito com medicações sistêmicas para dor e antibióticos [9].

Shabestari et al. [10] avaliaram a sobrevivência de 46 implantes da marca Straumann®, em 21 pacientes do sexo feminino com média de idade de 53 anos que faziam uso oral de um bisfosfonato, no caso, Fosamax®, por um período maior que 20 meses. Nenhum implante apresentou mobilidade e todos os pacientes foram considerados livres de perimplantite. O tempo de terapia com bisfosfonatos antes ou após a colocação dos implantes não mostrou influência na profundidade de sondagem, no sangramento a sondagem ou na exposição de espiras. Portanto, os autores concluíram que nem estando em tratamento oral com bisfosfonato antes da colocação de implante, nem começando a terapia com o fármaco após a instalação dos mesmos, o uso da medicação pode interferir no sucesso da osteointegração, assim como na condição clínica e radiográfica dos im-

plantes.

Kos et al. [10] buscaram identificar fatores que influenciam na osteonecrose dos maxilares (BRONJ) em 34 pacientes com complicações orais após terapia com bisfosfonatos entre janeiro de 2004 e outubro de 2008. BRONJ foi diagnosticada quando a administração de bisfosfonatos foi acompanhada de exposição óssea sem cura por 8 semanas de identificação e quando o paciente não tinha história de radioterapia local. Pacientes que receberam zolendronato ou ibandronato foram comparados com os que foram exclusivamente tratados com pamidronato, considerado menos potente. Em 31 pacientes, BRONJ apareceu após extração dentária, apicetomia, próteses mal ajustadas, enucleação de cisto, inserção de implante ou trauma. Nos outros 3 pacientes, o evento que desencadeou a necrose não foi identificado. Colonização por *Actinomyces* foi observada em 53% dos pacientes. Não foi observada relação direta da ocorrência de BRONJ com a dose ou potência do bisfosfonato. Os autores observaram alguns fatores que aumentaram o risco de osteonecrose, como o sexo feminino, cirurgia oral e uso de corticosteroides junto com a administração de bisfosfonato oral ou intravenoso.

No estudo de Lazarovici et al. [12], 27 casos de pacientes que usavam bisfosfonato e desenvolveram BRONJ associado a implantes dentários foram avaliados entre abril de 2003 e janeiro de 2009. Foram incluídos pacientes com histórias de lesões intraorais ou manifestações extraorais de edema ou fístula persistente por mais de 8 semanas e a presença de implantes dentários ou procedimentos cirúrgicos para a colocação de implantes. Dos 27 pacientes, 11 receberam bisfosfonato oral e 16 receberam bisfosfonato intravenoso. BRONJ foi desenvolvida em menos de 6 meses em 6 pacientes (22,2%), enquanto 21 pacientes (77,8%) desenvolveram após 6 meses. Os autores observaram que antibióticos por longos períodos e procedimentos cirúrgicos foram necessários para o tratamento, assim como a resposta foi considerada melhor em pacientes que faziam uso de bisfosfonatos orais. Não observaram associação significativa entre BRONJ com diabetes, uso de esteroides ou fumo.

Os efeitos dos alendronatos foram avaliados na cicatrização de alvéolos e na cicatrização de implantes colocados em maxilares de 24 ratos. Os ratos do grupo teste receberam injeção subcutânea de alendronato 3 vezes por semana durante 4 semanas. Os dois primeiros molares foram extraídos e implantes de titânio foram colocados em um dos lados. Observou-se lacunas vazias significativamente maiores no grupo dos bisfosfonatos em locais de implantes. A administração de alendronato mostrou diminuir a função de osteoclastos, diminuindo a

reabsorção óssea, mas não mostrou diminuir a função dos osteoblastos, portanto, não diminuindo a formação de osso [13].

Em um estudo de Kwon et al. [14] foi examinado a possibilidade de utilização do serum C-telopeptídeo terminal (s-CTX) e do serum osteocalcina (s-OC) como marcadores de risco para osteonecrose dos maxilares relacionadas aos bisfosfonatos (BRONJ). O s-CTX mostra a inibição da reabsorção óssea e o s-OC aponta o grau de formação do osso. Foram avaliados 23 pacientes, sendo 1 homem e 22 mulheres, diagnosticados com BRONJ através de exame clínico e radiográfico, que haviam feito uso de alendronato para tratamento de osteoporose durante 1 a 10 anos. O resultado do s-CTX do grupo teste teve níveis de 10-192 pg/ml, enquanto o grupo controle apresentou valores de 12-404 pg/ml. Os valores de s-OC são estimados entre 0,2 e 5,4 ng/ml. No grupo teste esses valores foram significativamente abaixo dos valores de referência. Portanto, o estudo concluiu que pacientes com diagnóstico de BRONJ apresentam índices mais baixos como resultado para esses dois tipos de marcadores, podendo ser um conjunto para avaliação de risco de BRONJ antes de cirurgias dentárias.

Borromeo et al. [15] avaliaram 54 casos de cirurgias orais e maxilofaciais em que a cura dental foi prejudicada. Foi analisada a hipótese de que o uso por mais de um ano dos bisfosfonatos para o tratamento de osteoporose pós menopausa ou outra doença óssea benigna tem como consequência o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. O estudo indicou que a incidência do problema pode ocorrer espontaneamente ou após tratamento dental como extrações, implantes ou uso de dentaduras.

Outros autores investigaram a associação entre o tratamento com o uso de bisfosfonatos orais e a falha em implantes dentários em 337 pacientes do sexo feminino com 40 anos ou mais, totalizando 1181 implantes. Eles concluíram que as falhas nos implantes foram maiores em casos de mulheres que reportam o uso de bisfosfonatos orais, sendo esse um fator de risco para essa população. Os autores acreditam na recomendação de descontinuar a terapia com a medicação por 3 a 6 meses antes da inserção de implantes e por diversos meses após, a fim de uma completa remodelação óssea [1].

Com o objetivo de determinar a efetividade do exame CTX na prevenção de BRONJ, O'Connell, Ikeagwani e Kearns [16] avaliaram durante 18 meses pacientes que faziam uso de bisfosfonatos e que haviam sido referenciados à Unidade de Cirurgia Oral e Maxilo-

facial para cirurgia dento-alveolar. Foram selecionados 23 pacientes com idade média de 59 anos, sendo que 19 indivíduos faziam uso de alendronato oral, 2 de risodrenato de sódio oral e 2 de zolendronato intravenoso. A média de valores de CTX foi de 180 pg/ml, sendo que 11 pacientes apresentaram valores menores que 150 pg/ml. O período de acompanhamento foi de 5 meses e nenhum paciente que realizou a extração de um ou mais dentes desenvolveu BRONJ.

Flichy-Fernández et al. [17] buscaram determinar a existência de relação entre a dose de bisfosfonato oral e as variações na concentração de CTX em 50 pacientes que necessitavam de implantes e haviam sido tratados com bisfosfonatos orais. Os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes que continuaram a administração do medicamento e os que suspenderam o uso antes da coleta laboratorial. A dose total da droga administrada e a dose total por quilograma de peso foram avaliadas em comparação com o CTX. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. Sendo assim, os autores concluíram que é incerto se o teste CTX poderia ajudar a determinar o risco de osteonecrose em pacientes tratados com bisfosfonatos orais.

A aplicação local de bisfosfonatos no momento da inserção do implante também foi estudada para melhorar a fixação do implante ao osso, no entanto, o tratamento sistêmico com o fármaco está associado com o risco de BRONJ. Portanto, um estudo avaliou 40 ratos divididos em 4 grupos, no qual o grupo 1 recebeu somente implantes, o grupo 2 recebeu dexametasona, o grupo 3 recebeu dexametasona associada ao alendronato, e o grupo 4 recebeu implantes revestidos por zolendronato associado a dexametasona. Os autores encontraram em 100% dos ratos que receberam tratamento com alendronato sistêmico o desenvolvimento maior de lesões compatíveis com BRONJ. Os espécimes que tiveram aplicação do bisfosfonato local não desenvolveram BRONJ, sendo considerado de baixo risco para tratamentos em humanos [18].

Com o objetivo de mostrar os fatores de risco para a inserção de implantes em pacientes que recebem terapia por implantes e ajudar os dentistas a distinguir situações de alto e baixo risco, Jacobsen et al. [19] avaliaram 14 pacientes com osteopatologias nos maxilares associada à terapia com bisfosfonatos e a inserção de implantes, sendo 9 destes pacientes recebendo a droga via intravenosa. Dor e sinais de inflamação foram sintomas clínicos comuns aos pacientes, sendo que histologicamente foi encontrado osso necrótico na maioria das análises e em 7 pacientes foram encontradas placas de *Actinomyces*. Em sua maioria, BRONJ foi reportada em áreas posteriores dos maxilares, devendo este ser um

fator importante a ser considerado em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por longos períodos, tanto por via oral ou intravenosa.

López-Cedrún et al. [20] avaliaram 9 pacientes (8 mulheres e 1 homem), com idades entre 61 e 78 anos, que tiveram diagnóstico de BRONJ, baseado nos critérios definidos pela AAOMS, associando o histórico de implantes dentários e o uso de bisfosfonato oral. Os autores encontraram lesões mais comumente ao redor de implantes localizados na mandíbula e particularmente em áreas de molares e pré-molares. Após o tratamento, 7 dos 9 pacientes tiveram recobrimento completo da ferida.

No estudo de Holzinger et al. [20] foi analisado o intervalo de desenvolvimento de BRONJ em pacientes tratados com bisfosfonatos e que receberam implantes dentários. Foram incluídos no estudo 13 pacientes, todas mulheres, com idade entre 51,9 e 79,1 anos, sendo que 12 delas desenvolveram BRONJ na mandíbula e apenas 1 na maxila. Foram divididas em 3 grupos: implante antes do tratamento, implante depois do tratamento e implante durante o tratamento com bisfosfonato. Os autores mostraram com esse estudo que o desenvolvimento de osteonecrose em associação com implantes dentários pode ser um efeito colateral do uso oral ou intravenoso de bisfosfonatos, sendo a incidência de BRONJ mais acelerada durante ou após a conclusão da terapia com o fármaco. A duração do tratamento com bisfosfonato oral foi significativamente relacionada com a rapidez no desenvolvimento de BRONJ. Concluiu-se no estudo que a ocorrência de BRONJ é menos frequente quando os implantes são colocados antes da terapia com a droga ter sido iniciada.

Estratégias no manejo de pacientes com risco para osteonecrose nos maxilares relacionada a bisfosfonatos (BRONJ) foram estabelecidas pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) nos position papers de 2007 e 2009. Em 2014, a comissão sugeriu a modificação do termo para osteonecrose nos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ). Essa mudança é justificada pelo fato do crescente número de casos de osteonecroses envolvendo maxila e mandíbula associado com outras terapias anti-reabsorção e antiangiogênicas. O propósito da atualização do position paper foi fornecer estimativas de risco de desenvolvimento de MRONJ, comparação dos riscos e benefícios das medicações relacionadas com osteonecrose dos maxilares (ONJ) para facilitar as decisões para o tratamento médico e dentário, orientações clínicas para o diagnóstico diferencial de MRONJ em pacientes com história de exposição a agentes anti-reabsorção e agentes antiangiogênicos, assim como medidas de prevenção de

MRONJ e estratégias de manejo em pacientes com MRONJ baseado nos estágios da doença. Pacientes podem ser considerados com MRONJ quando algumas características estão presentes: 1) tratamento corrente ou prévio com as medicações mencionadas, 2) exposição óssea ou fistula intra ou extraoral persistindo por mais de 8 semanas, e 3) sem história de radioterapia nos maxilares ou metástase nos maxilares. Os principais objetivos do tratamento para pacientes com risco de desenvolvimento ou que apresentem MRONJ consistem em priorizar e dar suporte ao tratamento oncológico em pacientes que recebem medicação intravenosa e preservar a qualidade de vida do paciente através de orientações, controle da dor, controle de infecções secundárias e prevenção da extensão da lesão e desenvolvimento de novas áreas de necrose. Em conclusão, esse position paper é baseado em revisões existentes na literatura e observações clínicas, porém não pode substituir o julgamento individual para cada situação clínica pelo profissional que está cuidando do paciente [9].

Com o objetivo de avaliar o nível de risco relacionado a eventos adversos, tais como falha do implante e BRONJ em pacientes com osteoporose submetidos a colocação do implante e aplicação concomitante de plasma rico em fator de crescimento, Mozzati et al. [22] selecionaram 235 mulheres de meia idade que faziam uso de terapia com bisfosfonato oral para osteoporose, num total de 1267 implantes instalados. Os implantes foram posicionados em associação com fator de crescimento (Plasma rich in growth factors – PRGF-Endoret®). Os critérios de inclusão foram: tratamento com bisfosfonato oral para osteoporose antes do momento da cirurgia de implante e período mínimo de acompanhamento de 24 meses após a cirurgia. O acompanhamento consistiu de exames clínico e radiográfico. Durante o período de acompanhamento, nenhum paciente apresentou sinais de BRONJ. Dezesesseis implantes foram perdidos em 16 pacientes, sendo em sua maioria em pacientes fumantes ou que apresentavam diabetes. Nenhum implante foi perdido por problemas de infecção e todos os implantes que foram removidos apresentavam mobilidade. Portanto, o estudo concluiu que o risco de desenvolvimento de BRONJ associando a cirurgia de implantes dentários aparentemente permanece baixo para pacientes que recebem tratamento com bisfosfonato por via oral, sendo que tal tratamento não deve ser evitado simplesmente porque o paciente está tomando a medicação por via oral. A utilização de procedimentos que podem aumentar e ajudar na cicatrização, tais como, plasma rico em fatores de crescimento, devem ser recomendadas.

Nisi et al. [23] realizaram um estudo com o objetivo de determinar a influência dos vários fatores de risco

nos estágios de BRONJ na população atendida pelo departamento de odontologia e cirurgia oral na Itália. Foram coletados dados de 90 pacientes que receberam tratamento com bisfosfonato via intravenosa. Foi usada a classificação dos estágios de BRONJ definidos pela AAOMS de 2009. Os fatores associados aos piores estágios de BRONJ foram a dose acumulada de bisfosfonato, pacientes fumantes, uso de esteroides e a localização da lesão nos maxilares. A extração dentária foi o evento que mais influenciou negativamente no desenvolvimento de BRONJ e o estágio 2 foi o mais frequentemente observado. Sendo assim. Foi concluído que alguns fatores de risco podem determinar um agravamento nas lesões de BRONJ.

No estudo de Matsuo et al. [24], foi avaliado retrospectivamente o estado de implantes dentários em pacientes que receberam bisfosfonatos via intravenosa a fim de elucidar o risco de BRONJ no local do implante. Foram monitorados 274 pacientes com câncer de mama e que receberam bisfosfonato intravenoso entre 2002 e 2009. Destes, 27 pacientes morreram antes do tempo de monitoramento e foram excluídos do estudo. Os restantes 247 pacientes (246 mulheres e 1 homem), com idade média de 58,7 anos, faziam uso de 4 mg de zoledronato ou 45 mg de pamidronato ou 10 mg de ibandronato intravenoso a cada 4 semanas. Todos os pacientes eram japoneses e nenhum apresentava metástase ou recebeu irradiação prévia nos ossos maxilares. Um total de 44 pacientes visitaram o departamento de cirurgia oral para um completo exame oral. Ao final da avaliação, 8 pacientes receberam o diagnóstico de BRONJ. Dos 44 pacientes que receberam exame oral, 6 tinham implantes dentários instalados antes de iniciar a administração com bisfosfonatos. BRONJ foi desenvolvido no sítio do implante em 1 paciente após 18 meses e distante do sítio do implante em 2 pacientes. No estudo, não houve diferença significativa em idade, período total de tratamento com bisfosfonato, número de dentes residuais, tempo de monitoramento oral, nível de higiene oral ou inserção de implantes dentários. Em conclusão, o estudo mostrou que apesar de serem identificados casos de BRONJ, implantes dentários que foram inseridos antes da administração intravenosa de bisfosfonatos, não foram considerados um fator de risco para o desenvolvimento de BRONJ em pacientes com câncer de mama.

Kim, Park e Ahn [25] propuseram um estudo para avaliar os casos de BRONJ reportados em pacientes com metástases de câncer de mama. Eles avaliaram 25 pacientes do sexo feminino que foram referenciadas ao Departamento de Oncologia entre 2008 e 2014 com algum desconforto ósseo nos maxilares. Todas as pacientes, com idades entre 38 e 74 anos, receberam

zoledronato para tratamento das lesões ósseas metastáticas. O diagnóstico de BRONJ foi baseado nos parâmetros apresentados pelo position paper da AAOMS [9]. Tratamento conservador com irrigação, medicação antibiótica, analgésicos e bochecho oral foram aplicados em todos os pacientes para tratamento inicial. Pacientes que tiveram sequestro ósseo foram submetidos a debridamento e fechamento primário da ferida. Dezenove casos de BRONJ foram relacionados a extração dentária, 2 casos relacionados com implantes dentários e 1 caso relacionado a tratamento endodôntico. No entanto, 3 pacientes não apresentavam nenhum fator de risco para causar BRONJ. Das 25 pacientes, 3 morreram em função da progressão da metástase durante os períodos de acompanhamento. O debridamento cirúrgico realizado em 21 pacientes obteve sucesso em apenas 18, sendo que as demais mostraram recorrência de exposição óssea e infecção após a cirurgia. Portanto, o estudo concluiu que a prevenção de BRONJ é crítica em pacientes com metástase de câncer de mama, sendo a extração dentária a principal etiologia para o desenvolvimento de BRONJ.

3. CONCLUSÃO

Com base na revisão de literatura realizada, a maioria dos estudos demonstraram que pacientes que receberam bisfosfonatos como tratamento para alguma alteração sistêmica desenvolveram algum tipo de osteonecrose nos maxilares, estando mais relacionado ao uso intravenoso em relação ao uso via oral, podendo ocorrer de forma espontânea ou após algum tipo de tratamento odontológico. Alguns fatores, como fumo e uso de medicações esteroides podem contribuir para o agravamento dessas lesões. O tratamento cirúrgico em associação com o uso de antibióticos vem sendo preconizado como o tratamento mais efetivo para casos de BRONJ nos estágios mais avançados. O teste CTX pode ser uma ferramenta útil para avaliar os riscos de desenvolvimento de BRONJ e orientar na tomada de decisões no tratamento odontológico.

No entanto, maiores estudos ainda precisam ser realizados para elucidar o melhor tratamento a ser realizado nesses casos, assim como os pacientes devem ter conhecimento das consequências que o uso da droga pode trazer aos maxilares após procedimentos odontológicos.

REFERÊNCIAS

- [1] Yip JK et al. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol* 2012;39(4):408-414.
- [2] Thirunavurakasu A, Pinto HG, Seymour KG. Bisphosphonate and implant dentistry – Is it safe? *Prim Dent J* 2015; 4(2):30-33.
- [3] Sanchez MPR. et al. Implantes osseointegrados em pacientes com doenças do metabolismo ósseo tratadas com bisfosfonatos. *INPerio* 2016;1(1):84-94.
- [4] Wada, T. et al. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006; 12(1):17-25.
- [5] AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369-376.
- [6] Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(12):2397-2410.
- [7] Grant BT et al. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(2):223-230.
- [8] Bell MB, Bell RE. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):1022-1024.
- [9] Ruggiero SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication – Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-1956.
- [10] Shabestari GO et al. Implant Placement in Patients with Oral Bisphosphonate Therapy: A Case Series. *Clin Implant Dent Relat Res* 2010;12(3):175-180.
- [11] Kwon YD et al. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res* 2011;22(1):100-105.
- [12] Lazarovici TS et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Associated with Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(4):790-796.
- [13] Kim HJ, Park TJ, Ahn KM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in metastatic breast cancer patients: a review of 25 cases. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2016;38(6):e1-8.
- [14] Kwon TG et al. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res* 2014;25(5):632-640.
- [15] Borromeo GL et al. Is bisphosphonate therapy for benign bone disease associated with impaired dental healing: A case-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12(71):1-10.
- [16] O'connell JE, Ikeagwani O, Kearns GJ. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Ir J Med Sci* 2012;181(2):237-242.
- [17] Flichy-Fernández AJ et al. Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(3):367-370.
- [18] Abtahi J et al. Effect of local vs. Systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2013;92(3):279-283.
- [19] Jacobsen C et al. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Investig* 2013;17(1):167-175.
- [20] López-Cedrún JL et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51(8):874-879.
- [21] Holzinger D et al. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):p.1937.
- [22] Mozzati M et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic woman under bisphosphonate therapy. *J Craniofac Surg* 2015;26(3):749-755.
- [23] Nisi M. et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(5):586-591.
- [24] Matsuo A et al. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Odontology*, May, 2015.
- [25] Kim HJ et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in metastatic breast cancer patients: a review of 25 cases. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2016;38(6):e1-8.