

INSTALAÇÃO DE IMPLANTES OSSEOINTEGRADOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM BISFOSFONATO NITROGENADO: REVISÃO DE LITERATURA

OSSEOINTEGRATED IMPLANTS INSERTION IN PATIENTS SUBMITTED TO NITROGENATED BISPHOSPHONATE TREATMENT: LITERATURE REVIEW

GUSTAVO FARIA CERQUEIRA^{1*}, KELLY REGINA MICHELETTI CERQUEIRA², EDILSON JOSE FERREIRA³, GIOVANI DE OLIVEIRA CORRÊA⁴, GLAYKON ALEX VITTI STABILE⁵

1. Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial e Mestrando em clínica odontológica Universidade Estadual de Londrina; 2. Phd e Pós-Doutoranda na Universidade Estadual de Londrina; 3. Phd em Biologia Oral pela USC-Bauru; 4. Professor Doutor da Disciplina de Prótese Dentária do curso de Odontologia da Universidade Estadual de Londrina. 5. Professor Doutor da Disciplina de Cirurgia do curso de Odontologia da Universidade Estadual de Londrina.

*Avenida Ayrton Senna da Silva, 200, sala 204, Gleba Palhano, Londrina, Paraná, Brasil. CEP: 86058-100. gustavofcerqueira@yahoo.com.br

Recebido em 21/06/2017. Aceito para publicação em 09/08/2017

RESUMO

Apesar do desenvolvimento na odontologia, o edentulismo ainda é um problema que afeta homens e mulheres. As perdas dentárias influenciam na estética, diminuem a função mastigatória, desenvolvem instabilidade oclusal, distúrbios fonéticos e problemas psicológicos. O advento e desenvolvimentos das reabilitações com implantes osseointegrados permitiu reabilitar esses pacientes de modo a devolver sua função estética e funcional substituindo as próteses removíveis convencionais. Os bifosfonatos nitrogenados (BN) são medicações que atuam na diminuição da atividade osteoclástica, levando a apoptose, e supressão do turn-over ósseo. Os BN são indicados no tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo e alterações metabólicas do tecido ósseo. Pamidronato e Zoledronato são BN administrados por via endovenosa utilizados na doença de Paget, displasia fibrosa, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo e metástases ósseas. Alendronato, residronato e etidronato são BN administrados por via oral no tratamento da osteoporose e osteopenia e ainda o Ibandronato, que pode ser utilizado tanto para osteoporose quanto para tratamento de tumores metastáticos. Devido a maior difusão do uso de BN, a associação entre BN e procedimentos odontológicos invasivos, má condição bucal e próteses mal adaptadas foram observados regiões exposição de tecido ósseo necrótico e dor. Essas lesões foram classificadas como Osteonecrose dos maxilares induzidas por bifosfonatos nitrogenados (BRONJ). A administração dos BN, concomitantemente à instalação de implantes osseointegrados, pode interferir nos índices de sucesso do tratamento reabilitador por alterar a qualidade e a resposta do tecido ósseo. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura dos últimos 10 anos com relação à associação do tratamento reabilitador com próteses implantossuportadas em pacientes submetidos a tratamento com bifosfonatos nitrogenados.

PALAVRAS-CHAVE: Próteses, implantes, difosfonatos, osteonecrose.

ABSTRACT

Despite the dentistry development, edentulism is still a frequent injury in men and women. Teeth loss results in aesthetic decrease, unsatisfactory masticatory function, occlusal instability, phonetics and psychological disorders. The advent and development of osteointegrated implants rehabilitations allows to restores these patients given back their natural function changing the conventional removable prosthesis. Nitrogen containing bisphosphonates are drugs which act in osteoclasts activity decreasing, their apoptosis and bone turn-over suppression. These drugs are indicted in bone metastasis, multiple myeloma and bone metabolic disease. Pamidronate and zoledronate as intravenous bisphosphonate indicated in Paget's disease, fibrous dysplasia, imperfect osteogenesis, multiple myeloma and bone metastasis. Alendronate, residronate and etidronate are oral bisphosphonate used in osteoporosis and osteopenia treatment and ibandronate are prescribed also for osteoporosis and tumors metastasis. Due to major propagation in bisphosphonates treatments in association with invasive dentistry procedures, bad oral hygiene, prosthesis fitted out, necrotic bone exposure and pain were observed in jaws. This pathology were classified as Biphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). Bisphosphonate treatment associated with implant supported prosthesis may interfere in rehabilitation success rate, because of changing the bone quality and its response in front aggressions. Due to this, this paper objective was to make a literature review in the last 10 year to determine the relation about the concomitant bisphosphonate administration associated with implant supported prosthesis rehabilitation.

KEYWORDS: Edentulism, implants, prosthesis, oral bisphosphonates, intra venous bisphosphonates, osteonecrosis of the jaws.

1. INTRODUÇÃO

Apesar do desenvolvimento na odontologia, o edentulismo (total ou parcial) ainda é um problema que

afeta homens e mulheres. A prevalência do edentulismo é de 3,7% para mulheres entre 20 e 64 anos e 3,8 em homens. Porém em pacientes acima de 65 anos essa prevalência aumenta para 29,3% em mulheres e 24,4% em homens^{1,2}. As perdas dentárias influenciam na estética, diminui a função mastigatória, desenvolvem instabilidade oclusal, distúrbios fonéticos e problemas psicológicos².

Com o advento e desenvolvimentos das reabilitações com implantes osseointegrados permitiu reabilitar esses pacientes de modo a devolver sua capacidade mastigatória, estética e fonética como alternativas às próteses removíveis^{3,4,5,6,7}. O sucesso dessas técnicas depende, em partes da qualidade do tecido ósseo em que será aplicado^{5,6,7,8,9}. Em pacientes sadios apresentam índices de sucesso que variam entre 3 – 10% quando bem indicadas e procedendo com técnica cirúrgica adequada^{2,5,6,7,8,10,11}. O processo de osseointegração envolve 3 fases: 1- recrutamento celular e migração de células osteogênicas (osteocondução); 2- neo-formação óssea unindo o leito ósseo e o implante; 3- substituição do tecido ósseo imaturo ao redor da superfície do implante por tecido ósseo maduro (remodelação)¹².

Os bifosfonatos nitrogenados (BN) são pirofosfatos análogos endógeno com alta afinidade à hidroxiapatita favorecendo sua adesão ao tecido ósseo^{3,4,13,14}, eles atuam na diminuição da atividade dos osteoclastos, levando a apoptose e supressão do turn-over ósseo^{2,3,4,11,12,13,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30}. Após sua adesão ao osso mantém-se ativos devido seu tempo de meia vida longo e sua alta afinidade com os tecidos minerais do osso, entretanto, os mecanismos moleculares que favorecem os BN a induzirem as *BRONJs* ainda não estão elucidadas^{3,9,14,19}.

Os bisfosfonatos atuam na inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, resultando em bloqueio na proteína indutora de osteoclastos seguida do bloqueio da reabsorção óssea mediada por osteoclasto. Esse bloqueio irá predispor o tecido ósseo a desenvolver a osteonecrose induzida por Bisfosfonatos. Nesse processo, não ocorrerá a diferenciação de monócitos em osteoclastos, indução na apoptose dos osteoclastos e supressão no recrutamento de células precursoras de osteoclastos na medula óssea. Outro mecanismo de ação se dá através do seu potencial antiangiogênicos e inibem o as células endoteliais³¹.

Estima-se que entre 22 a 30 milhões de BN são prescritos anualmente nos Estados Unidos^{13,21,32} e cerca de 190 milhões em todo o mundo^{32,33}.

Essa classe de medicamentos é indicada no tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo e alterações metabólicas do tecido ósseo^{3,6,10,12,14,15,16,17,18,20,22,23,24,25,29,30,32,34,35}. Pamidronato e Zoledronato são BN administrados por via endovenosa utilizados na doença de Paget, displasia fibrosa, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo e

metástases

ósseas^{2,3,4,6,8,9,11,13,15,16,17,18,21,22,24,25,27,32,33,35,36,37}.

Alendronato, residronato e etidronato são BN administrados por via oral no tratamento da osteoporose e osteopenia^{2,4,5,8,9,10,12,13,15,16,18,19,22,24,27,29,32,33,35,36,37,38} e ainda o Ibandronato, que pode ser utilizado tanto para osteoporose quanto para tratamento de tumores metastáticos¹⁶.

Em 2003, devido a maior difusão do uso de BN, a associação entre BN e procedimentos odontológicos invasivos, má condição bucal e próteses mal adaptadas foram observados regiões exposição de tecido ósseo necrótico e dor. Essas lesões foram classificadas como Osteonecrose dos maxilares induzidas por bifosfonatos nitrogenados (*BRONJ*)^{2,3,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,21,22,23,24,25,26,27,28, 30,32,33,36,37,39,40,41}.

A incidência de *BRONJ* é de 0,2 à 2,5 casos a cada 100.000 paciente submetido a tratamentos odontológicos invasivos associados ao uso de BN orais^{6,14,18,27,30,36,37}. Esta complicação é caracterizada pela exposição de tecido ósseo necrótico, que não cicatriza dentro de 8 semanas em paciente com histórico de administração de BN, sem ter sido submetido a tratamento radioterápico nos maxilares^{4,6,12,14,16,25,28,30,35}. Clinicamente apresentam-se com dor em alvéolo não cicatrizado, exposição de tecido ósseo necrótico, edema local, parestesia, secreção purulenta, fístulas oro-antrais, presença de sequestros ósseos, preferencialmente em mulheres (4:1) e sendo a mandíbula mais susceptível que a maxila^{4,6,14,15,16,27,30,35,40} 73% e 22.5% respectivamente³⁰. As etiologias dessas alterações ocorrem principalmente após exodontias (80%) e outros procedimentos odontológicos (tratamento periodontal, cirurgias parodontais, tratamento endodônticos) (20%)^{1,2,4,14,15,16,24,27,30,32,42}. De acordo com a AAOMS a incidência das *BRONJs* em pacientes tratados com BN endovenoso varia entre 0,8 à 12% o zoledronato varia de 9.4 à 10%, pamidronato 0,8 à 14.3%, sendo poucos os casos citados na literatura associando a utilização de BN orais e o aparecimento das *BRONJs*^{6,16,18,30,37,41}. Atualmente, foram relatados casos de osteonecrose dos maxilares em paciente tratados com inibidores da RANK-L, uma nova classe medicamentosa com atividade antirreabsortiva e ao Bevacizumab droga com atuação antiangiogênica indicada no tratamento de câncer³⁰. A incidência dessa patologia com o uso dessas medicações são 0,7 – 1,9% e 0,2% respectivamente, sendo a última podendo estar associada ao zoledronato elevando a incidência para 0,9%³⁰. Os riscos de desenvolvimento da *BRONJ* é significamente maior nas administrações endovenosas do que as administrações orais^{5,8,12,13,14,18,20,23,24,28,29,30,32,37,40,41}, podendo em alguns estudos apresentar incidência até 100 vezes maior em pacientes tratados com BN endovenoso em relação ao tratados com BN via oral³⁰. Ainda são

escassos os dados na literatura para determinar os reais fatores de risco para o desenvolvimento dessa patologia. A literatura relata alguns fatores de risco como: 1- potência e tempo de administração da droga; 2- pacientes caucasianos; 3- idade superior a 65 anos; 4- periodontite crônica; 5- tratamento com corticoides sistêmicos; 6- diabetes não controlado; 7- tabagismo; 8- etilismo^{14,18}.

A administração dos BN, concomitantemente à instalação de implantes osseointegrados, pode interferir nos índices de sucesso do tratamento reabilitador por alterar a qualidade e a resposta do tecido ósseo^{1,7,9,11,12,13,27,33}. Casos relatados na literatura mostram perdas de implantes osseointegrados em pacientes com histórico de tratamento com BN^{9,14,27,33,38}. Entretanto, estudos desenvolvidos em animais e humanos mostraram não haver associação negativa entre instalação de implantes em pacientes em uso de BN^{2,9,14,33,38}.

Um estudo longitudinal simples cego avaliou os índices de sucesso de implantes instalados em 25 pacientes do gênero feminino no período da menopausa em uso de BN oral. Foram instalados um total de 102 implantes e não foram diagnosticados casos de *BRONJ* e ao final de 3 anos de acompanhamento, o índice de sucesso foi maior que 99%¹⁴. Atualmente, a The American Society for Bone and Mineral Research não contra-indicam a instalação de implantes em pacientes com histórico de tratamento com BN e também não recomendam avaliações odontológicas periódicas devido ao tratamento com BN para osteoporose¹⁴.

Devido a maior difusão do uso dessa classe de medicações e o aumento significativo das reabilitações com implantes osseointegrados houve um aumento no que se refere o desenvolvimento das *BRONJs* nessa associação (BN x instalação de implantes osseointegrados)^{32,41}. Porém os índices de sucesso nos tratamentos com implantes podem não depender da utilização concomitante dos BN, mas também da presença de alterações sistêmicas e a qualidade, quantidade e potencial de reparo do leito ósseo^{6,32,41}. O tratamento reabilitador com implantes osseointegrados não são contra-indicados em pacientes portadores de osteoporose, porém em pacientes diagnosticados com osteoporose e tratados com bisfosfonatos via oral a indicação dessa reabilitação ainda é incerta^{16,22,29,34,42}.

A instalação de implantes em paciente que utilizam BN é controverso, sendo encontrados relatos favoráveis e casos onde houveram perdas de implantes nessa associação de tratamento^{12,40,42}. O insucesso na osseointegração em pacientes com histórico de tratamento com BN se trata de uma inter-relação entre essa classe de medicação e seus efeitos adversos nos ossos maxilares afetando, dessa forma, o processo de osseointegração¹². Pacientes candidatos à reabilitação com implantes e que fazem uso de BN devem ser orientados quanto aos riscos de desenvolvimento da *BRONJ* com consequente perda dos implantes

instalados.

De acordo com as orientações da Associação Americana de Cirurgiões Bucocomaxilofaciais implantes osseointegrados não devem ser instalados em pacientes em uso de BN endovenosos^{4,27,33}. No entanto, podem ser instalados com segurança em pacientes com histórico de tratamento com BN via oral podem ser realizados com segurança, desde que o uso de BN tenha sido usado por menos de 3 anos^{27,33,41}. Ainda, caso o paciente tenha feito uso dos BNs por mais de 3 anos associados ao uso de corticosteroides, deve se optar por opção não cirúrgica de reabilitação³³.

Outros estudos mostram benefícios na integração entre implantes resultando em menor reabsorção óssea e periimplantite¹¹, estudos em animais mostram aumento na mineralização óssea e melhora na área de contato osso-implante em casos com tratamento prévio com alendronato e pamidronato quando comparados a casos não submetidos aos BN¹¹.

Portanto, o objetivo desta revisão de literatura foi realizar uma revisão de literatura dos artigos publicados entre os anos de 2005-2015 com relação à associação da instalação de implantes osseointegrados em pacientes submetidos a tratamento com Bisfosfonatos nitrogenados.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram encontrados estudos relacionados ao tema, utilizando a base de dados PUBMED® cruzando as palavras chaves implantes osseointegrados e bisfosfonatos nitrogenados nos últimos 10 anos. Os trabalhos encontrados foram divididos em 3 grupos: relatos de caso clínico, estudos retrospectivos e revisões de literatura.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

O sucesso em pacientes submetidos a instalação de implantes osseointegrados associados a administração com BN, entretanto em todos os trabalhos afirmaram que tal associação não pode ser considerada segura por esses estudos se tratarem de relatos isolados^{5,8,17,29}.

Por outro lado, diversos autores relataram em caso e séries de casos clínicos onde a instalação de implantes nesse grupo de pacientes de mostrou desfavoráveis, sendo as complicações encontradas foram perdas de implantes e *BRONJ*^{3,14,15,16,25,26,27,33,34,37,38}. Nesses relatos, concluíram que os prognósticos em tais reabilitações são desfavoráveis, não existindo consenso a cerca de protocolos para prevenção dessas complicações.

Diversos estudos retrospectivos disponíveis na literatura avaliam a associação entre BN e implantes osseointegrados. Fugazzoto *et al* (2007)³⁶ revisaram 61 pacientes submetidas a instalação de implantes osseointegrados com histórico de tratamento com BN. Observaram que apenas uma paciente evoluiu com

exposição óssea pós-tratamento cirúrgico, sendo tratada com debridamento local conservador. Os outros pacientes não apresentaram sinais e sintomas de complicações e afirmam que as reabilitações implantossuportadas em pacientes com histórico de tratamento com BN orais, entre 1 – 5 anos, pode ser seguro. Bell & Bell (2008)²⁰ revisaram 42 pacientes submetidos à mesma modalidade de tratamento do trabalho anterior e os resultados obtidos foram similares com índices de sucesso semelhantes ao paciente sem histórico de uso de BN. Grant *et al* (2008)¹⁸ apresentaram resultados favoráveis ao apresentarem 115 casos tratados, com índices de sucesso que corroboram estudos anteriores sem evolução de *BRONJ*. Conclusões semelhantes foram obtidas por Koka *et al* (2010)³⁹ ao analisarem 370 pacientes (121 implantes instalados e apenas 1 implante perdido) sem evolução de *BRONJ*. Estudo conduzido por Leonida *et al* (2012)¹¹ corroboram com os resultados anteriores acrescentando a necessidade de suspensão do BN 1 mês antes do procedimento, profilaxia antibiótica.

Entretanto, Shabestahi *et al* (2010)⁹; Goss *et al* (2010)¹²; avaliaram uma série neste levantamento, não observaram casos de insucesso, periimplantite ou desenvolvimento de *BRONJ*, porém afirmam que apesar de não terem identificado complicações nesse grupo de pacientes e devido a patogênese incerta das *BRONJ* e sua alta morbidade, tratamentos invasivos devem ser indicados com cautela. Martin *et al* (2010)²³ revisaram dados de paciente com histórico de uso de BN e analisaram as complicações obtidas nesse grupo de paciente. Do total de pacientes 589 foram submetidos a reabilitação com próteses implantossuportadas, dezesseis pacientes, associados ao uso de BN, apresentaram perda de implantes, sem sinais de evolução de *BRONJ*. Afirmam com este trabalho que a segurança no tratamento com implantes osseointegrado em paciente com uso crônico de BN ainda é incerta.

Lazarovici *et al* (2010)²²; Jacobsen *et al* (2013)⁴⁰; Lopez-Cedrum *et al* (2013)²⁸; Holzinger *et al* (2014)⁴¹ revisaram 27, 14, 9, e 13 casos de *BRONJ* em pacientes com histórico de instalação de implantes osseointegrados respectivamente, dentre as medicações identificadas destaca-se o Zoledronato, Alendronato e Pamidronato e concluíram que as *BRONJs* se desenvolveram tardiamente não estando associada exclusivamente à fase cirúrgica. Afirmam também que o tempo de exposição ao BN é fundamental para determinar os riscos de desenvolvimento das lesões. Holzinger *et al* (2014)⁴¹ acrescenta ainda que o desenvolvimento das lesões também estão associadas a outros fatores externos como: tabagismo, má condição de higiene bucal e outras alterações sistêmicas.

Yip *et al* (2013)² observaram maior índice de sucesso nas reabilitações em maxila quando comparadas à mandíbula, sendo que na mandíbula não houve diferenças estatisticamente significante entre pacientes que com ou sem histórico de tratamento com

BN e concluíram que pacientes expostos aos BN podem apresentar maior incidência de perda de implantes, esse insucesso pode ser amenizado pela suspensão da medicação de 3 – 6 meses antes do procedimento e se possível suspenso após a finalização do tratamento reabilitador.

Javed *et al* (2010)⁶; Chadha *et al* (2013)³² revisaram a literatura com o objetivo de investigar o processo de osseointegração em pacientes em tratamento com BN para determinar se implantes instalados nesse grupo de pacientes podem se manter funcionalmente estáveis e concluíram que a falha no processo de osseointegração não pode ser negligenciada e os cirurgiões devem estar atentos para os riscos de complicações. Entretanto esta revisão mostrou que a incidência de perda de implantes em pacientes tratados com bisfosfonato é mínimo, tanto por via oral ou endovenosa, sendo que os implantes instalados podem osseointegrar e permanecer funcionalmente estáveis. Flichy-Fernandez *et al* (2009)²¹; Montoya & Carralero *et al* (2010)³⁵; Melado-Valero *et al* (2010)²⁴ apresentam uma revisão sugerindo a contraindicação em pacientes tratados com BN endovenoso, nos tratamentos com BN orais por menos de 3 anos os implantes podem ser realizados seguindo os protocolos cirúrgicos convencional. Pacientes tratados com BN durante menos de 3 anos associados a corticoides ou BN isolado por mais de 3 anos, o BN deve ser suspenso 3 meses antes e o tratamento não deve ser retomado até o reparo completo do tecido ósseo e afirmam que todos os pacientes com histórico de uso de BN, que irão ser submetido à reabilitação com implantes osseointegrados devem ser orientados quanto ao risco de perda dos implantes a longo prazo em caso de continuidade no tratamento com BN.

Porém, Chadha *et al* (2013)³² atentam para possibilidade de desenvolvimento das *BRONJs* em reabilitações implantossuportadas. Os trabalhos encontrados revelam o risco de desenvolvimento de *BRONJs* ser mínimo em paciente usando BN oral por menos de 5 anos. Por outro lado os autores encontraram pequena diferença nos índices de sucesso em pacientes com histórico de uso de BN com pacientes sem utilização dos mesmos, e ainda há falta de protocolos para avaliação dos riscos e tratamento das *BRONJs* haja vista as diversas formas de tratamento e resultados clínicos divergentes, concluindo que tratamento prévio com bifosfonatos, oral e endovenoso, não é uma contraindicação absoluta à instalação de implantes osseointegrados, porém, há relatos na literatura de desenvolvimento de *BRONJ* após tal procedimento.

Entretanto, Serra *et al* (2008)⁴ realizaram um levantamento na literatura onde inferiram ser contraindicado qualquer procedimento odontológico invasivo em pacientes que receberam BN endovenoso (inclusive instalação de implantes) a menos que o tratamento apresente indicação precisa para ser instituído. Relatam que poucos estudos associam a instalação de implantes em pacientes tratados com BN via oral não podendo afirmar a ocorrência de alterações no padrão de reparo

ósseo. Logo, sugerem que o tratamento reabilitador com implantes osseointegrados deve ser evitado em pacientes tratados com BN endovenoso e nos casos de utilização de BN via oral esta modalidade de tratamento só deve ser instituída quando extremamente indicado.

Melado-Valero *et al* (2010)²⁴ encontraram na literatura a indicação de profilaxia antibiótica com penicilina e metronidazol associados, ou quinolona em caso de alergia à penicilina, não sendo recomendado administração de clindamicina isolada por não ser efetiva frente à *Eikenella corrodens*, *Actinomices* entre outras colônias similares presentes na flora bucal. Solução tópica de digluconato de clorexidine 0,12% 2 x ao dia durante 15 dias pode ser prescrito. A suspensão do BN 2 a 3 meses antes do procedimento parece não ser muito efetivo pela presença do BN no tecido ósseo ao longo dos anos. E afirmam que os riscos de desenvolver *BRONJ* é baixo, porém os pacientes devem ser orientados a cerca da possibilidade de evolução de tal patologia óssea.

Em 2014 a AAOMS acrescentou outras classes de medicações associadas ao desenvolvimento das necroses ósseas nos maxilares: medicações com atuações antireabsorções (denosumab) e antiangiogênicas. Neste position paper definiram as necroses dos maxilares como patologias associadas a pacientes com histórico ou tratamento atual com BN e medicações antireabsorção óssea ou de atividade antiangiogênica, exposições ósseas ou fístulas intra e extrabucais na região maxilofacial por mais de 8 semanas sem sinais de cicatrização, ausência de histórico de radioterapia nos maxilares ou lesões malignas recidivantes. Afirmam que o risco de desenvolvimento de osteonecrose nos maxilares existem, porém tem apresentado baixa incidência, porém o aumento de relatos dessa complicação se deve à maior difusão no uso dessas medicações. O tempo de exposição a essas medicações interferem no potencial de desenvolvimento das lesões com incidências de 0,5% no primeiro ano de uso, 1% no segundo ano e 1,3% no terceiro ano. As mesmas características são observadas nas administrações de BN via oral. O risco desenvolver osteonecrose após exodontias em pacientes expostos a BN via oral é de 0,5% em contrapartida, aos expostos à BN endovenoso varia entre 1,6 – 14,8%. Como método de prevenção alertam para uma necessidade de abordagem multidisciplinar para realizar avaliações e procedimentos odontológicos preventivos antes do início do tratamento com os fármacos antireabsorptivos e antiangiogênicos e acompanhamentos periódicos para identificar possíveis focos infecciosos incipientes. A suspensão das medicações pode ser indicada, a menos que haja contra-indicação médica, antes de procedimentos cirúrgicos odontológicos invasivos, incluindo a instalação de implantes. Os institutos nacionais em saúde Norte Americana têm estimulado e financiado novos estudos dessa patologia. Dessa forma diversas linhas de pesquisas têm sido desenvolvidas afim de

determinar a real fisiopatologia dessas desordens em relação às suas atividades em nível celular e molecular. Ainda há necessidade de se definir protocolos de prevenção e métodos objetivos para determinar os riscos, prognóstico, determinação de planos de tratamentos específicos e otimização dos resultados nesse grupo de pacientes³⁰.

4. CONCLUSÃO

A previsibilidade nas reabilitações com implantes osseointegrados em pacientes com histórico ou em uso de bisfosfonatos nitrogenados apresentam divergências na literatura.

Ainda não há consenso com relação a protocolos para prevenção das perdas de implantes e principalmente em relação aos reais riscos de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos nitrogenados.

Mais estudos são necessários para definir um protocolo seguro e confiável para reabilitar esse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] Dye BA, Tan S, Smith V, Lewis BG, Barker L K, Thornton-Evans G, *et al.* Trends in oral health status: United States, 1988–1994 and 1999–2004. *Vital Health Stat* 11 2007 April; 248: 1 - 92.
- [2] Yip JK, Borrell LN, Cho SC, Francisco H, Tarnow DP. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol* 2012 April; 39(4): 408 - 14.
- [3] Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of Long-Term Oral Bisphosphonates on Implant Wound Healing: Literature Review and a Case Report. *J Periodontol* 2007 Mar; 78(3): 584 - 94.
- [4] Serra MPM, Llorca CS, Donat FJS. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Dec 1;13(12):E755-60.
- [5] Torres J, Tamimi F, García I, Cebrian JL, López-Cabarcos E, Lopez A. Management of atrophic maxilla in severe osteoporosis treated with bisphosphonates: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Nov;106(5):668-72.
- [6] Javed F, Almas K. Osseointegration of Dental Implants in Patients Undergoing Bisphosphonate Treatment: A Literature Review. *J Periodontol*. 2010 Apr;81(4):479-84.
- [7] Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jul;39(7):673-7.
- [8] Torres J, Tamimi F, Garcia I, Herrero A, Rivera B, Sobrino JA, Hernández G. Dental implants in a patient with Paget disease under bisphosphonate treatment: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Mar;107(3):387-92.
- [9] Shabestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A, *et al.* Implant Placement in Patients with Oral Bisphosphonate Therapy: A Case Series *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010 Sep;12(3):175-80.

- [10] Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. Influence of Bisphosphonates on Alveolar Bone Loss Around Osseointegrated Implants. *J Oral Implantol.* 2011 Jun;37(3):335-46.
- [11] Leonida A, Vescovi P, Baldoni M, Rossi G, Lauritano D. Immediate Loading in Mandible Full-Arch: Pilot Study in Patients With Osteoporosis in Bisphosphonate Therapy. *J Oral Implantol.* 2012 Feb;38(1):85-94.
- [12] Goss A, Bartold M, Paul 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.* 2010 Feb;68(2):337-43.
- [13] Otomo-Corgel J. Implants and Oral Bisphosphonates: Risky Business?. *J Periodontol.* 2007 Mar;78(3):373-6.
- [14] Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys Jr LG, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist.* 2010 Mar-Apr;30(2):77-82.
- [15] Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov;63(11):1567-75.
- [16] Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: Report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Jun;103(6):780-6.
- [17] Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, Ferri A. Fibula Free Flap With Endosseous Implants for Reconstructing a Resected Mandible in Bisphosphonate Osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):999-1003.
- [18] Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RS. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Feb;66(2):223-30.
- [19] Aspenberg P. Bisphosphonates and implants An overview. *Acta Orthop.* 2009 Feb;80(1):119-23.
- [20] Bell BM and Bell RE. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):1022-4.
- [21] Flichy-Fernández AJ, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV. Bisphosphonates and dental implants: Current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Jul 1;14(7):E355-60.
- [22] Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-Related osteonecrosis of the Jaw Associated With Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Apr;68(4):790-6.
- [23] Martin DC, O’Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of Implant Failures in Patients With a History of Oral Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar;68(3):508-14.
- [24] Mellado-Valero A, Ferrer-García JC, Calvo-Catalá J, Labaig-Rueda CL. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Jan 1;15(1):e52-7.
- [25] Favia G, Piatelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. V. Osteonecrosis of the Posterior Mandible after Implant Insertion: A Clinical and Histological Case Report. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011 Mar;13(1):58-63.
- [26] Gupta R. Early dental implant failure in patient associated with oral bisphosphonates. *Indian J Dent Res.* 2012 Mar-Apr;23(2):298.
- [27] Zadik Y, Abu-Tair J, Yarom N, Zaharia B, Elad S. The importance of a thorough medical and pharmacological history before dental implant placement. *Aust Dent J.* 2012 Sep;57(3):388-92.
- [28] López-Cedrún JL, Sanromán JF, García A, Peñarrocha M, Feijoo JF, Limeres J, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Dec;51(8):874-9.
- [29] Mattheos N, Caldwell P, Petcu EB, Ivanovski S, Reher P. Dental Implant Placement with Bone Augmentation in a Patient Who Received Intravenous Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis. *J Can Dent Assoc.* 2013;79:d2.
- [30] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56.
- [31] Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol.* 2009 Jul;45(7):551-4.
- [32] Chadha GK, Ahmadiéh A, Kumar S, Sedghizadeh PP. Osseointegration of Dental Implants and Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Bisphosphonate Therapy: A Systematic Review. *J Oral Implantol.* 2013 Aug;39(4):510-20.
- [33] Sverzut CE, Sverzut AT, Matos FP, Kato RB, Trivellato AE, Oliveira PT. Mandibular Bisphosphonate-Related Osteonecrosis After Dental Implant Rehabilitation: A Case Report. *Implant Dent.* 2012 Dec;21(6):449-53.
- [34] Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw After Implant Surgery: A Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jul;68(7):1662-6.
- [35] Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, Morata-Murcia IM, Mompeán-Gambín MC, Calvo-Guirado JL. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates. A bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Jan 1;15(1):e65-9.
- [36] Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant Placement With or Without Simultaneous Tooth Extraction in Patients Taking Oral Bisphosphonates: Postoperative Healing, Early Follow-Up, and the Incidence of Complications in Two Private Practices. *J Periodontol.* 2008 Apr;79(4):584-5.
- [37] Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Dec;20(12):1402-8.
- [38] Subramanian G, Fritton C, Iyer S, Quek SYP. Atypical dental implant failure with long-term bisphosphonate treatment—akin to atypical fractures?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Dec;114(6):e30-5.
- [39] Koka S, Malli N, Babu S, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res.* 2010 Jul;54(3):108-11.
- [40] Jacobsen C, Metzler P, Rössle M, Obwegeser J, Zemmann W, Grätz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Investig.* 2013 Jan;17(1):167-75.

- [41] Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of Dental Implants on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1937.e1-8.
- [42] Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. Influence of Bisphosphonates on Alveolar Bone Loss Around Osseointegrated Implants. *J Oral Implantol.* 2011 Jun;37(3):335-46.