



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Campus de Araçatuba

TAMIRES CRISTINA PREARO

A influência do uso dos bifosfonatos na Odontologia.

Revisão de Literatura.

ARAÇATUBA

2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Campus de Araçatuba

TAMIRES CRISTINA PREARO

A influência do uso dos bifosfonatos na Odontologia

Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Ana Paula Farnezi Bassi

ARAÇATUBA

2014

Dedico esse trabalho aos meus pais Milton e Silvana, com todo o meu amor e gratidão por seus esforços em tornar possível os meus sonhos, me incentivando incansavelmente em alcançá-los. A eles agradeço todo apoio e compreensão ao longo desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pois sem ele nada é possível.

Aos meus pais e irmão, que me deram todo amor, apoio e calma durante essa jornada para que esse trabalho fosse realizado, sempre acreditando na minha capacidade.

A Prof. Dr. Ana Paula Farnezi Bassi, por sua atenção, orientação e dedicação, contribuindo muito para minha formação profissional.

Ao meu namorado Emerson, por seu amor, paciência, companheirismo e incentivo em todos os momentos.

As minhas amigas, Fernanda Alves, Fernanda Martin, Natália, Rúbia e Dani que sentirei muitas saudades, pelos momentos de muita alegria e apoio durante a execução do trabalho.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

Prearo, T. **A influência do uso dos bifosfonatos na odontologia**. Revisão de literatura. 2014. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2014.

RESUMO

Atualmente a instalação de implantes vem sendo amplamente divulgada com o intuito de reabilitar a condição oral do paciente proporcionando uma oclusão mais favorável. No entanto, apesar do seu sucesso, problemas como osteonecrose dos maxilares podem afetar o sucesso desses procedimentos, sendo esta complicação relatada como uma necrose óssea que ocorre na cavidade oral, de forma provocada por uma má cicatrização óssea, decorrente, por exemplo, do uso dos bifosfonatos associado a procedimento cirúrgico traumático. Os bifosfonatos vêm sendo usados em grande quantidade para tratamentos de doenças ósseas. A literatura sugere que estes medicamentos podem ser um potente causador da osteonecrose, porém ainda não se sabe ao certo como esse mecanismo ocorre. É sugerido a partir de um processo de patogênese que os bifosfonatos inibem a ação dos osteoclastos, provocando uma diminuição na reabsorção óssea e inibição da remodelação óssea natural. Isso leva a redução de algumas características mecânicas do osso, assim como áreas de microfraturas acumuladas. Portanto, existe a necessidade de estudar a ligação entre a osteonecrose e os bifosfonatos, reconhecer sinais e sintomas da osteonecrose, os pacientes de risco, além de desenvolver condutas preventivas e terapêuticas. Ainda não foi descoberto o tratamento dessa complicação, sendo aconselhável que o paciente seja avaliado adequadamente, que o cirurgião dentista solicite exame laboratorial (CTX) que auxilie no diagnóstico, além de haver um diálogo entre o médico e o dentista para uma melhor forma de prevenção e tratamento, melhorando a qualidade de vida desse paciente.

Palavras-chave: bisfosfonatos, implantes dentários, osteonecrose.

Prearo, T. **The influence of the use bisphosphonates in dentistry.** Literature review. 2014. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2014.

ABSTRACT

Currently the installation of implants has been widely published in order to rehabilitate the oral condition of the patient by providing a more favorable occlusion. However, despite its success, problems such as osteonecrosis of the jaw can affect the success of these procedures, which is reported as a complication bone necrosis that occurs in the oral cavity so as caused by a poor bone healing due, for example , using bisphosphonates associated with traumatic surgical procedure. Bisphosphonates have been used in large quantities for treatment of bone diseases, however, the literature suggests that these medications can be a potent cause of osteonecrosis but still not sure how this mechanism occurs. It is suggested from the process of pathogenesis which bisphosphonates inhibit osteoclast function leading to a decrease in bone resorption and inhibition of natural bone turnover. This leads to a reduction of some mechanical characteristics of the bone, as well as areas of accumulated microfractures. Therefore, there is a need to study the connection between bisphosphonates and osteonecrosis, recognize signs and symptoms of osteonecrosis, patients at risk, and develop preventive and therapeutic measures. Has not yet been discovered the treatment of this complication, it is advisable that the patient is properly evaluated, that the dentist ask for laboratory examination (CTX) to assist in the diagnosis, plus there is a dialogue between the doctor and the dentist for a better way to prevention and treatment, improving the quality of life of patients.

Keywords: bisphosphonates, dental implants, osteonecrosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do ácido pirofosfórico	15
Figura 2 – Estrutura química geral dos bifosfonatos	15

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Nomes comerciais e uso dos bifosfonatos	19
Quadro 2 - Fatores de risco para osteonecrose dos maxilares, relacionado ao fármaco, fatores locais e gerais	26
Quadro 3- Classificação diagnóstica de osteonecrose induzida por bifosfonatos	29
Quadro 4- Recomendações para tratamento preventivo de osteonecrose	31
Quadro 5- Sinais e sintomas da osteonecrose	31
Quadro 6- Tratamento odontológico para pacientes com osteonecrose	34

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS= American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ADA= American Dental Association

BFs= Bifosfonatos

BION= Osteonecrose associada à bifosfonatos

BIONJ= Osteonecrose da mandíbula associada à bifosfonatos

CD= Cirurgião Dentista

CTX= Telopectídeo C-terminal

IV= Via Intravenosa

VO= Via Oral

SUMÁRIO

1	Introdução	11
2	Objetivos	13
3	Revisão de literatura	14
3.1	Histórico	14
3.2	Química	14
3.3	Classificação	16
3.4	Mecanismo de ação	17
3.5	Indicações Médicas	18
3.6	Reações adversas	20
3.7	Osteonecrose	21
3.8	Patogênese da osteonecrose induzida pelos bifosfonatos	22
3.9	Fatores de risco associados ao desenvolvimento da osteonecrose	23
3.10	Exame laboratorial	27
3.11	Tratamento	29
4	Conclusão	36
	Referências	37

1 Introdução

Os bifosfonatos são fármacos com vasta utilização no tratamento de distúrbios ósseos como hipercalcemia relacionada à disseminação nos ossos de neoplasias malignas principalmente câncer metastático e mieloma múltiplo, além de serem usados também, por exemplo, em casos de osteoporose, entre outros. Eles possuem importante função no metabolismo ósseo, fazendo com que a massa óssea aumente e dessa forma o risco de fratura seja menor (LICATA, 2005).

Eles apresentam elevada afinidade pelo cálcio sendo análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico. Possui uma composição química composta por fósforo – carbono – fósforo, semelhante ao pirofosfato endógeno que possui no lugar do carbono, uma molécula de oxigênio. O carbono presente na estrutura química dos bifosfonatos, faz com que a resistência à hidrólise aumente, induzindo assim a degradação dos osteoclastos e inibição da reabsorção óssea. Não ocorrendo sua ligação a matriz óssea, é excretada pela urina (MIGLIORATI et al., 2005; RUSSEL et al., 1999).

São medicamentos que agem em áreas de grande formação e reabsorção óssea, apresentando meia vida que variam de meses a anos. Possuem também pelos tecidos mineralizados elevada afinidade em particular pela hidroxiapatita. Foi devido a essas características que existiu a possibilidade deles serem empregados com liberação de forma latente nas estruturas ósseas ou na medula óssea (ZAHROWSKI, 2007).

Tem-se notado com maior frequência os efeitos adversos devido a sua utilização, como úlceras e erosão esofágica, intolerância gastrointestinal, mialgia e falência renal (FERNANDES et al., 2005; KRUMAR et al., 2008). Sendo destacada também como efeito adverso muito importante desde 2003, a osteonecrose dos maxilares (ABU-ID et al., 2008; HESS et al., 2008; MARX, 2003).

A osteonecrose relacionada aos bifosfonatos acomete excepcionalmente os ossos maxilares e têm-se como o principal atingido os ossos da mandíbula. É de grande importância analisar o fármaco que será escolhido, sua dosagem, sua forma de administração e o seu tempo de tratamento, por serem propriedades que influenciam no acúmulo de bifosfonato no organismo e na sua resposta clínica. Normalmente, a necrose está relacionada com os bifosfonatos nitrogenados que são utilizados por via endovenosa,

que reduzem a habilidade de remodelação óssea devido à inibição da atividade osteoclástica. E dessa forma, facilitando o aparecimento de necrose em região óssea onde existe trauma. Eventos de isquemia e, portanto necrose tecidual são resultados da diminuição do suprimento vascular devido à atividade antiangiogênica (SANTOS et al., 2008).

Ainda não foi totalmente esclarecido a etiopatogênese da osteonecrose associada aos bifosfonatos. Entretanto fatores como trauma local, infecção, metabolismo ósseo, hipovascularização e o uso desses fármacos podem ser fruto de uma interação complexa que leva a essa complicação bucal (ANGUITA et al., 2006; BRAUN; LACONO, 2005; HAYASHI et al., 1998).

Os pacientes que fazem uso dos bifosfonatos por via oral geralmente são menos propícios a terem osteonecrose dos maxilares quando comparados os que utilizam o medicamento por via endovenosa (HARDT, 1988; MARX, 2005). Outros fatores também podem ter influência adicional nessa manifestação bucal como o uso concomitante de outros medicamentos, tendo como exemplos os corticosteroides e os quimioterápicos, e problemas sistêmicos como imunossupressão ou diabetes mellitus (GRAZIANI et al., 2006).

Em relação ao tratamento da osteonecrose induzida pelos bifosfonatos, apresenta-se de difícil solução e com poucas alternativas terapêuticas. Além disso, sendo o tratamento escolhido conforme observado no paciente presente seus sinais e sintomas durante o exame clínico (ENGROSFF et al., 2007).

2 Objetivo

Este trabalho tem como finalidade realizar uma revisão de literatura sobre a influência dos bifosfonatos na odontologia, bem como apresentar condutas para diminuir o risco de osteonecrose.

3 Revisão de literatura

3.1 Histórico

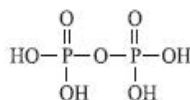
Foi no ano de 1800 que os bifosfonatos (BFs) foram sintetizados pela primeira vez (MENSCHUTKIN, 1865). Porém, a sua utilização no tratamento de distúrbios metabólicos do cálcio foi feita somente nos últimos 40 anos. Até mesmo o primeiro bifosfonato a ser usado nos humanos, que foi o etidronato, tem a sua origem a mais de 100 anos (HOFMANN; VON BAYER, 1897). Eles foram inicialmente utilizados em procedimentos industriais como, por exemplo, fertilizantes e óleos, além de inibidores de corrosão e para finalidades do meio têxtil (BLOMEN, 1995).

Porém, somente em 1968, foram descoberta as propriedades biológicas dos BFs que apresentam distinta capacidade de inibir a reabsorção óssea. No entanto, seu mecanismo de ação foi evidenciado 22 anos após, em 1990 (FLEISCH, 2002).

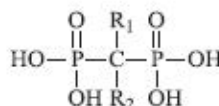
No Brasil, o medicamento já é disponibilizado pelo sistema único de saúde (SUS) para o tratamento de algumas disfunções ósseas. (SOUSA; JARDIM JUNIOR, 2008).

3.2 Química

Os BFs são análogos sintéticos dos pirofosfatos, que inibem naturalmente a reabsorção óssea no organismo. Entretanto, devida sua hidrólise enzimática acelerada não é indicado no tratamento de doenças ósseas. A modificação do átomo central de oxigênio do bifosfonato por uma de carbono faz com que ocorra uma maior resistência a degradação enzimática, sendo satisfatória na influência do metabolismo ósseo por possuir uma meia vida biológica maior. Eles apresentam em sua estrutura uma ligação P-C-P, e através dos osteoclastos atua inibindo a reabsorção óssea (LICATA, 1997).

Figura 1 – Estrutura química do ácido pirofosfórico

Fonte: Fernandes et al., 2005

Figura 1 – Estrutura química geral dos BFs

Fonte: Fernandes et al., 2005

Além disso, eles possuem uma intensa ligação com a hidroxiapatita encontrada em regiões com grande formação e reabsorção óssea, e por isso se depositam em lugares com grande quantidade desse mineral (HERBOZO et al., 2007; PAMPU et al., 2006).

Ligar ao carbono central diferentes substituintes dão para cada medicamento características exclusivas. O grupo R1, que possui uma cadeia curta promove aos BFs afinidade pelos cristais ósseos. Enquanto isso, o grupo R2, com uma cadeia longa fornece atividade farmacológica e potência (FLEISCH, 1989).

De acordo com Shinoda et al. (1983), a potência antirreabsortiva aumenta quando se adiciona na posição 1, um grupo hidroxila ao átomo de carbono. São extremamente ativos, derivados com um grupo amino no fim da cadeia lateral. Ainda também, de relevante importância é o comprimento da cadeia lateral, sendo analisada a maior atividade em compostos com quatro carbonos, assim como o alendronato. Tem sido demonstrado atualmente que o grupo amino não precisa estar basicamente no final da cadeia. Entretanto, não se tem ainda clareza sobre a conexão entre estrutura e atividade, podendo apenas dizer que é essencial para a atividade a estrutura P-C-P e que depende fortemente da cadeia lateral, a intensidade do efeito.

Os BFs são medicamentos que ajustam a remodelação óssea em níveis funcionais cabíveis e adequados com a estrutura óssea. Não sendo paralisadores da remodelação óssea desordenada e acelerada, mas sim possuindo o papel de regulá-las (BRADOS et al., 2006; GRIDELLI, 2007).

3.3 Classificação

Essa classe de medicamento foi dividida em duas categorias, sendo elas os BFs não nitrogenados e os nitrogenados (SENEL et al., 2007).

Os BFs não nitrogenados apresentam menor potencial de ação, sendo explicado pelo fato de serem metabolizados no organismo de forma mais acelerada. Sua atuação consiste em uma competição entre os BFs não nitrogenados e a adenosina trifosfato (ATP) presente nos osteoclastos, gerando nas células a ativação do processo de apoptose (BELL et al., 2008; SENEL et al., 2007; TEKIN et al., 2008).

Já os BFs nitrogenados possuem maior potencial que os não nitrogenados, isso ocorre porque o nitrogênio presente nesses medicamentos não são metabolizados e assim agem por períodos extenso devido seu acúmulo nos tecidos ósseos (LUCKMAN et al., 1998; SENEL et al., 2007; ZAVRAS et al., 2006). Sua ação leva ao processo de apoptose e também interfere na função osteoclástica impedindo a atuação da enzima farnesil difosfato sintase imprescindível para a síntese de lipídeos isoprenólicos, dessa forma levando a cadeia de ligações proteicas pararem (DUNFORD et al., 2001; TEKIN et al., 2008; ZAVRAS et al., 2006).

Os BFs não nitrogenados não possuem amina em sua formulação, sendo esse grupo representado pelo etidronato. E os nitrogenados, são aqueles que apresentam em sua formulação a amina. Sendo eles o risedronato, alendronato, pamidronato, ibandronato e ácido zoleidrônico (BARNI et al., 2006; FERNADES et al., 2005; WOO et al., 2006).

Eles apresentam como indicação administração por via oral (VO) e intravenosa (IV). Sendo citado, como exemplo, uso por VO casos de osteoporose e por IV casos de tratamento

com quimioterapia em pacientes oncológicos (MARX et al., 2007; SENEL et al., 2007; WESSEL, 2008; ZAVRAS et al., 2006).

A utilização dos medicamentos por VO sofrem uma baixa absorção. Além disso, são afetados pelos alimentos, em particular o leite. Em áreas de mineralização óssea ocorrem acúmulos de BFs de aproximadamente 50% daquilo que foi administrado, e se mantêm nesses sítios até serem reabsorvidos podendo levar meses ou anos. E a sua excreção ocorre pelos rins, em sua forma inalterada quando se encontram livre no plasma (RANG et al., 2004).

Eles também foram divididos em 3 gerações. A primeira geração é composta pelo etidronato. Na segunda geração está presente os aminobifosfonatos, sendo seus exemplos, o pamidronato, o alendronato e o clodronato. Já a terceira geração é composta pelos aminobifosfonatos que possuem uma cadeia cíclica, constituída pelo zoledronato e o risedronato. Além disso, foi observado que a cada geração que passa amplia dez vezes aproximadamente suas características antirreabsortivas (TENENBAUM et al., 2002).

Esses fármacos encontram-se em grandes concentrações nos maxilares por apresentarem uma atividade celular maior que os outros ossos e também maior vascularização. Isso ocorre pelo fato de possuir a existência de dentes e atividade diária sendo necessário, ao redor do ligamento periodontal constantes remodelações (MARX, 2003).

3.4 Mecanismo de ação

Os BFs encontram-se depositados em ossos neoformados próximo aos osteoclastos e podem permanecer ali por mais de 10 anos. Além disso, eles apresentam um mecanismo de ação complexo mediado pelos osteoclastos que atua no processo de reabsorção óssea, causando rupturas (RUSSELL, 2011).

Eles atuam nos osteoclastos gerando aumento na indução da apoptose, diminuição do desenvolvimento a partir de precursores de medula óssea e inibição do seu

desenvolvimento a partir dos monócitos (MARX, 2003; HUGHES et al., 1995). Além de causar alterações na regulação de metaloproteínases da matriz (MARX, 2002; TERONEN et al., 1999), estimular a ação do fator inibitório (MARX, 2002; VITTE et al., 1996) e reduzir a atividade metabólica dos osteoclastos (MARX, 2003; SATO; GRASSER, 1990).

Também atuam em células endoteliais reduzindo a neoformação de tubos capilares e aumentando a taxa de apoptose, demonstrando dessa forma, suas características antiangiogênicas. Essas propriedades ocorrem devido o fator de crescimento de células endoteliais apresentarem redução nos seus níveis de circulação (FOURNIER et al., 2002; RUGGIERO et al., 2009; WOOD et al., 2002).

3.5 Indicações médicas

Diferentes patologias ósseas como hipercalcemia maligna, doença de Paget, osteoporose, fraturas patológicas, mieloma múltiplo e tumores de mama, pulmão e próstata associados com metástases ósseas, têm como meio eficaz de prevenção e tratamento os BFs (ASHCROFT et al., 2003; FERRARI et al., 2008; LANDESBURG et al., 2008; MAVROKOKKI et al., 2007; WESSEL et al., 2008).

Uma importante diminuição estatística é decorrente do uso de BFs nas complicações esqueléticas, abrangendo hipercalcemia por doenças malignas, compressão do canal medular, fraturas patológicas e quando se tem indicação de radioterapia e em seguida cirurgia óssea (WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006).

De acordo com Woo et al. (2006), se referindo a indicação de BFs em um estudo entre 1996 a 2006 que foi publicado, relatou que aproximadamente 94% das indicações para o tratamento com BFs usavam aminobifosfonatos, sendo eles o ácido zoleidronico ou pamidronato.

Metástase de variados tipos de câncer, em específico o de mama, tem evidenciado modificação na progressão dessas metástases com o uso de BFs IV com alta potência. Em estudos randômicos em mulheres com câncer de mama que tinham como medicação o zoledronato, houve uma diminuição no risco de recorrência da doença em 36%, ou no

aparecimento na outra mama de um novo câncer, ou ainda metástase óssea comparado com mulheres que não recebiam esse fármaco (GNAT, 2009).

O risodronato e o alendronato são os medicamentos mais comuns para o tratamento da doença de Paget e osteoporose. Se ocorrerem problemas no sistema digestivo ou não mostrarem efetividade, tem-se como segunda opção de escolha o pamidronato IV. Outra alternativa também é o raloxifene indicado para mulheres no período pós-menopausa (GNAT, 2009).

Em crianças o uso de BFs tem indicação limitada, já que sua atuação no crescimento ósseo não é ainda bem compreendida por completo. No entanto, sua eficácia foi notada em alguns estudos em crianças com osteoporose juvenil idiopática, osteoporose secundária e osteogênese imperfeita. O uso do bifosfonato pode ajudar crianças que apresentam fraturas ósseas ou histórico de fragilidade óssea, mas a longo prazo seus efeitos continuam desconhecidos. Assim, sendo necessário que esses tratamentos sejam feito em centros especializados (SILVA et al., 2010).

Quadro 1 – Nomes comerciais e uso dos bifosfonatos

Genérico	Comercial	Nitro	Indicação	Dose	Potencia	Via
Etidronato	Didronel	Não	Paget	5mg/kg, 400mg/dia	1 x	IV
Tiludronato	Skelid	Não	Neoplasia	400mg/dia	10 x	O
Clodronato	Bonefos	Não		300mg/dia-IV	10 x	IV/OV
Pamidronato	Aredia	Sim	Paget/Neopla.	60mg	100 x	IV
Alendronato	Fosamex Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Osteofar Bonalen Endronax Minusorb	Sim	Osteoporose Paget	P/ osteoporose 70mg/semana 10mg/dia P/ Paget 40mg/dia/6 meses	500 x	VO
Ibandronato	Bodronat boniva	Sim	Osteoporose	150mg/mês	1000 x	IV/VO
Residronato	Actonel	Sim	Osteoporose	35mg/semana; 5mg/dia	2000 x	VO
Zolendronato	Zometa aclasta	Sim	Paget/Neopla.	5 mg dose única	10000 x	IV

3.6 Reações adversas

Reações adversas relacionadas ao uso dos BFs envolvem em sua maioria o sistema digestivo, tendo como exemplo, esofagite com provável evolução para úlceras esofágicas, náuseas, vômitos, como também, reações alérgicas, dores musculares, articulares e ósseas (CAMPOS et al., 2003), e de acordo com Dimopoulos et al. (2006), distúrbios de paladar.

Green et al. (2010) relatam que o tempo de administração dos BFs VO aumentam o risco de desenvolvimento de câncer esofágico. Woo et al. (2006) sugerem que possivelmente durante a ingestão dos BFs VO, possa ocorrer lesões na mucosa oral devido ao contato entre eles. E de maneira mais rara podendo ocorrer também, depressão óssea marrom e trombocitopenia (CARTER; GOSS; DOECKE, 2005).

O uso por período prolongado dessas drogas pode ocasionar supressão do turnover ósseo, principalmente no fêmur. É relatado no osso micro fraturas que não cicatrizam e consequentemente, propagam-se gerando fraturas atípicas. Essas possuem uma tendência de cicatrizar-se de maneira fraca, sendo necessária algumas vezes a realização de enxertos. Contudo, não sendo comum essa complicação, permanece benéfico o uso dos BFs (LENART; LORICH; LANE, 2008).

Osteonecrose dos maxilares também tem sido associado a uso de BFs, sendo duas vezes mais afetada a mandíbula do que a maxila. Além disso, a maior parte dos relatos ocorre em alguns pacientes com câncer após administrarem por VI altas doses de BFs. Cerca de 60% dos casos ocorrem após a realização de cirurgias dentárias envolvendo osso. Portanto, indicando antes dessas cirurgias a utilização de antibióticos (WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006).

3.7 Osteonecrose

A osteonecrose é uma complicação pouco frequente que acomete pacientes que recebem tratamentos para patologias ósseas ou tumores dos maxilares com quimioterapia ou outros métodos de tratamento anticancerígeno, sendo atualmente associado ao uso dos

BFs. Além disso, é relatada como uma situação em que o tecido ósseo se apresenta necrótico e com limitada capacidade de regeneração (PIRES et al., 2005).

De acordo com a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) (ADVISORY TASK FORCE, 2007), a osteonecrose se manifesta em pacientes que usaram BFs e que não realizaram tratamento radioterápico de cabeça e pescoço. Sendo relatada como um tecido ósseo necrosado, identificado em região maxilofacial sem resolução entre oito a doze semanas.

De acordo com Bamias et al. (2005), a osteonecrose surge após o começo do tratamento com BFs, exemplo, quatro meses, como pode ocorrer também depois de seis anos do seu início. Sendo decorrente de um suprimento sanguíneo insuficiente das regiões comprometidas que ocasiona a necrose óssea.

Os primeiros relatos encontrados na literatura de osteonecrose associada à bifosfonatos (BION) foram em pacientes que faziam tratamento de doenças ósseas metastáticas, com BFs administrado por IV. Após algum tempo, apareceram notificações de casos ligados ao uso desses medicamentos por VO também. Sendo estes, por exemplo, utilizados para o tratamento de osteoporose e osteopenia como o ibandronato de sódio e o alendronato (ANGUITA et al., 2006; MERIGO et al., 2005).

A maior frequência dos casos de osteonecrose dos maxilares está relacionada com pacientes oncológicos que recebem ao mesmo tempo ao bifosfonato, agentes quimioterápicos, logo por consequência sendo imunodeprimidos (LANDESBURG et al., 2008). Determinados estudos relatam também expressiva relação entre a utilização desses fármacos e os casos de osteonecrose, (ENGROFF; KIM, 2007; FERRARI et al. 2008) normalmente ocorrendo naqueles pacientes que fazem uso por tempo prolongado não inferior a três anos, sendo utilizados doses semanais regulares (MAVROKOKKI et al., 2007).

A descrição dessa necrose do tecido ósseo é quase unicamente presente nos ossos maxilares (maxila e mandíbula). Vários autores indicam que a pré-disposição por esses ossos se deve ao fato de que os tecidos da cavidade bucal são acometidos por traumas frequentes e apresentam contatos com microrganismos orais via sulco gengival. Outro motivo importante que auxilia para a formação da necrose nessas áreas está relacionado com as

artérias mandibulares, que por serem artérias terminais beneficiam a osteonecrose (PIRES et al., 2005).

3.8 Patogênese da osteonecrose induzida pelos bifosfonatos

Sua etiopatogenia ainda não foi inteiramente compreendida. Entretanto, vários fatores quando se interagem podem estar associado com a formação dessa complicação oral, sendo eles, infecção, trauma local, hipovascularização, metabolismo ósseo e o uso dos BFs associado (ANGUITA et al., 2006; BRAUN; LACONO, 2005; HAYASHI et al., 1998). Além disso, fatores sistêmicos como, por exemplo, imunossupressão e diabetes mellitus podem ter influência no aparecimento da osteonecrose, assim como o uso concomitante de corticosteroides ou agentes quimioterápicos (GRAZIANI et al., 2006). Outro dado relevante relata que os pacientes que fazem tratamento com BFs VO são menos susceptíveis à osteonecrose dos maxilares quando comparado com os usuários de BFs IV (HARDT, 1988; MARX et al., 2005).

Estudos mostram que os ossos maxilares possuem uma ocorrência maior de osteonecrose do que os demais ossos do corpo, pelo fato de existir um contato entre o tecido ósseo e o meio bucal. Dessa forma, traumas (traumas por prótese, exodontias), lesões ou periodontopatias podem possibilitar um contato de vários tipos de microrganismos com o osso gerando processos infecciosos, sendo a *Actinomyces spp* a colônia mais comum (ASSAEL, 2006; KOULOCHERIS et al., 2008; RUGGIERO et al., 2004).

Sugere-se que o processo de patogênese está relacionado com a diminuição da reabsorção óssea e inibição da remodelação óssea habitual, devido os BFs inibirem a função dos osteoclastos. E por consequência, resulta na redução de certas propriedades mecânicas do osso e presença de áreas de acúmulo de microfraturas (MASHIBA et al., 2000).

Miglioratti et al. (2005) descreveram que o uso de ácido zoleidrônico ou pamidronato administrado por IV estão relacionados com a maioria dos diagnósticos de pacientes com osteonecrose.

A BION pode ser descrita como uma alteração que ocorre no processo normal de cicatrização de feridas. Em que uma fissura na mucosa oral que teve seu fechamento epitelial demorado leva a uma infecção crônica e em sequência, necrose óssea (RIZZOLI et al., 2008). No entanto, não existem evidências concretas que demonstrem relação causa-efeito direta na mandíbula entre bifosfonatos e osteonecrose.

3.9 Fatores de risco associados ao desenvolvimento da osteonecrose

Estudos mostram que o desenvolvimento da osteonecrose sofre influências do tipo de bifosfonato utilizado e sua duração de exposição, sendo o pamidronato e o zoledronato os responsáveis mais citados, por serem aminados (ADVISORY TASK FORCE, 2007). De acordo com Zervas et al. (2006), existe um risco 10 vezes maior na ocorrência de osteonecrose quando utilizado o zoledronato em relação ao pamidronato. Durie et al. (2005) também relatam os mesmos resultados anteriormente descrito. Esse fato pode ser explicado pelo efeito inibitório de maior potência do ácido zoledrônico quando comparado ao pamidronato no turnover ósseo, gerando uma maior fragilidade óssea e desenvolvimento da osteonecrose, devido sua associação com outros fatores de risco encontrados na mandíbula (BAMIAS et al., 2005).

A AAOMS separou em três principais grupos os fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose da mandíbula associada à bifosfonatos (BIONJ), sendo eles, relacionados às drogas, analisando os BFs a partir de sua potência e duração de terapia. Em segundo, analisando os fatores locais, que compreende a anatomia da região, trauma decorrente de uma cirurgia dentoalveolar e simultânea doença oral. E por último os fatores demográficos e sistêmicos, que está relacionado com a raça e a idade do paciente, além da presença de diagnóstico de osteopenia/osteoporose e câncer (ADVISORY TASK FORCE, 2007).

Segundo Khamaisi et al. (2008) apud Carvalho et al. (2008), fatores sistêmicos como doença vascular periférica e diabetes mellitus quando ligados ao uso de BFs, têm sido considerados fatores predisponentes ao risco de desenvolver a osteonecrose. Soulaifa et al. (2009) descrevem que os BFs que possuem em sua fórmula o nitrogênio, possuem maior

risco de desenvolver osteonecrose em relação os BFs sem nitrogênio. Relatam também, que pacientes que usam esses medicamentos para tratamento oncológico possuem um aumento no risco de desenvolver osteonecrose em aproximadamente 3 a 7%.

De acordo com Bamias et al. (2005), a real ocorrência de osteonecrose nos maxilares ainda não foi descoberta, porém tem sido avaliado em torno de 0.7 por 100.000 pessoas ao ano. Sendo as mulheres mais afetadas que os homens, podendo estar relacionado a uma frequência maior de carcinoma de mama e mieloma múltiplo nas mulheres (CARVALHO et al., 2008).

O desenvolvimento da osteonecrose também está associado com o tempo de duração do tratamento com BFs, sendo este um fator relevante. Sendo assim, quanto maior seu tempo de exposição, maior é o risco de desenvolver este tipo de necrose (BAMIAS et al., 2005; BOONYAPAKRON et al., 2008; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

Foram avaliados em um estudo no ano de 2008, 82 pacientes que usavam BFs, tendo como resultado, o desenvolvimento de osteonecrose em 78 destes pacientes. Notou-se que 94,9% estava recebendo terapia endovenosa para tratamento de condições malignas, 3,8% com osteoporose e 1,3% recebiam tratamento para doença de Paget. Observou ocorrência espontânea de osteonecrose em 46,2% dos pacientes, já 58,3% tiveram tal complicação após realizarem uma intervenção cirúrgica. Dos quais, 11% eram fumantes regulares, 10% possuíam diabetes e o restante sendo pacientes com câncer sob tratamento quimioterápico. Dessa forma, os autores compreenderam que pacientes que utilizam esteroides, que realizam radioterapia ou quimioterapia e aqueles que recebem BFs IV, por possuírem desordens malignas, são classificados de alto risco para a osteonecrose. Descrevendo ainda que pacientes de alto risco não devem sofrer intervenção odontológica de forma invasiva após o início do tratamento com bifosfonato, existindo também a necessidade de passar por uma rigorosa anamnese (ABU-ID et al., 2008).

Mavrokokki et al. (2007) relataram a partir de estudos feitos na Austrália que existe uma probabilidade de desenvolver osteonecrose a partir do uso de BFs IV 22 a 115 vezes maior em relação aos BFs VO. Também observaram que a extração dentária (73% dos casos) funcionava como agente desencadeador para BIONJ. Kyrgidis et al. (2008) concluíram em um

estudo controlado de casos que a ocorrência do risco de BIONJ aumenta 16 vezes quando se tem extrações dentárias associadas.

Para pacientes que utilizavam BFs para doença de Paget ou osteoporose sem histórico de câncer, Hess et al. (2008) sugeriram possíveis fatores de risco para a BIONJ. Sendo eles, pacientes com mais de sessenta anos, pacientes que utilizam fármacos que alteram o metabolismo ósseo, que apresentam condições médicas subjacentes e a realizações de procedimentos dentários invasivos, como é o caso das extrações.

Grant et al. (2008) analisaram 115 pacientes que receberam instalações de implantes e utilizavam BFS VO. Foi observado no pós operatório que usar o fármaco não afetava no sucesso da cirurgia, pelo fato de não haver em nenhum paciente presença de lesões. Sendo tal fato afirmado também por Bell e Bell (2008), que analisou 42 pacientes e uma totalidade de instalação de 101 implantes. No entanto, Marx et al. (2007) tiveram trinta pacientes com BION em uma avaliação, dos quais dois dos casos (6,7%) está relacionado com a instalação de implantes osseointegráveis.

Devido à quantidade de usuários de BFS VO e a incidência de osteonecrose, protocolos clínicos que apresentam controle do efeito de BFs no tecido ósseo servem como garantia na decisão de quais pacientes são capazes de correr o risco a essas complicações após o implante ser colocado (WANG et al., 2007).

Os pacientes idosos constituem a parcela da população com maior indicação para o uso de BFs, além de possuírem uma tendência maior a transtornos dentários quando comparados aos jovens, sendo assim, particularmente relevante a ocorrência de osteonecrose nesses pacientes (GRIDELLI, 2007).

Jadu et al. (2007) relataram que níveis baixos de hemoglobina e diálises renais também aumentam o risco da BION. Além disso, observaram que o uso de terapia eritropoiética, prednisona ou ciclofosfamida também aumentam o risco de BIONJ. Presume-se que esses tratamentos podem comprometer o suprimento sanguíneo ao osso e levar a sua morte por atuarem sinergicamente com o pamidronato (JADU et al., 2007; RUGGIERO et al., 2009).

Quadro 2 - Fatores de risco para osteonecrose dos maxilares, relacionado ao fármaco, fatores locais e gerais.

Em relação ao fármaco	Quanto à potência do bifosfonato	BFs de terceira geração
	Quanto à duração da terapia	Pacientes em uso por mais de três anos
	Quanto à associação a outros fármacos	Corticoides
Fatores locais	Cirurgias dento-alveolares	Durante terapia
	Anatomia local	Mandíbula
	Trauma local	Uso de prótese
	Doenças orais concomitantes	Doença periodontal
	Idade	Paciente a partir da sexta década
Fatores gerais	Sexo	Pacientes mulheres
	Raça	Caucasianos
	Sistêmico	Alterações vasculares/diabetes

Fonte: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

3.10 Exame laboratorial

Na odontologia considera-se um grande desafio clínico avaliar pacientes que utilizam BFs em relação ao seu risco de desenvolver osteonecrose mandibular. O exame realizado para avaliar osteoporose, a densitometria óssea, não é considerado um exame eficaz para se diagnosticar os casos de osteonecrose. Isso ocorre porque a diferença que existe entre a precisão do exame (1%), e a taxa geral anual média de perda óssea pós-menopausa (1,2%) é mínima, sendo assim necessário esperar em torno de um ano ou mais para que a densitometria possa afirmar as alterações na densidade óssea. Sendo um exame mais

rápido e sensível às variações na reabsorção do osso, o doseamento de marcadores químicos de urina e de sangue.

O telopeptídeo C-terminal, conhecido como (CTX) ou CrossLaps, é liberado quando o colágeno dominante tipo I é degradado durante a reabsorção óssea. Nos pacientes que apresentam turnover óssea maior, observa-se elevados níveis de CTX. No entanto, quando se diminui o turnover ósseo devido à ação de um bifosfonato, os níveis de CTX são menores, sendo notados nas primeiras semanas de tratamento com BFs esses efeitos. Para o início da terapia com bifosfonato para osteoporose, é importante determinar antes como base os níveis de CTX. O nível diminuirá em torno de 60% no período de seis semanas quando utilizado dosagens convencionais do fármaco, podendo também ser usado durante a terapia para monitoramento.

Marx (2007) foi o primeiro a sugerir esse teste como indicador de risco da osteonecrose. Ele relatou que valores maior que 150 pg/mL representam risco mínimo ou nulo, que de 100 a 150 pg/mL o risco é considerado moderado e que valores abaixo de 100 pg/mL significam alto risco de osteonecrose.

Em um estudo atual com participação de 348 pacientes, onde foram analisados seus níveis de CTX, KUNCHUR et al. (2009) concluíram que esse teste só identifica pacientes que se encontram em uma “zona de risco”, possuindo valores abaixo de 150 a 200 pg/mL, não prevenindo que a osteonecrose se desenvolva em um paciente específico. É recomendado pelos autores que centros que possuem maior quantidade de pessoas utilizando os BFs sejam VO ou IV realizassem esses exames. Também importante ressaltar que nesse estudo onde foram analisados 348 pacientes, em sua maioria eram mulheres, sendo elas no total de 215 que possuíam osteoporose e idade média de 71 anos, além de utilizarem o medicamento VO por longos períodos. E 113 pacientes foram analisados como controle.

Laboratórios que realizam este exame sugerem os seguintes valores de referência, e são determinados pelo método de Eletroquimioluminescência:

Homem: de 30 a 50 anos: 0,016 a 0,584 ng/mL (16 a 584 pg/mL)

de 50 a 70 anos: inferior a 0,704 ng/mL (704 pg/mL)

acima de 70 anos: inferior a 0,854 ng/mL (854 pg/mL)

Mulher: pré-menopausa: 0,025 a 0,573 ng/mL (25 a 573 pg/mL)

Pós-menopausa: 0,104 a 1,008 ng/mL (104 a 1008 pg/mL)

Sinônimos: C-Telopeptídeo, PDCO, Crossplas, Interligadores C terminais, CTX.

3.11 Tratamento

Pacientes diagnosticados ou não com osteonecrose, no tratamento, é importante identificar se estes iniciarão a terapia com bifosfonato ou se já fazem seu uso. Sendo esse reconhecimento de relevante na intervenção clínica odontológica que seguirá a partir de duas condutas, uma mais preventiva e a outra mais terapêutica. No entanto, devido a osteonecrose ser documentada recentemente como complicação oral, ainda não foram descobertas medidas eficazes para seu tratamento (ADVISORY TASK FORCE, 2007).

É preciso que o paciente apresente três características indispensáveis para que seja diagnosticado com ONIB, sendo elas: fazer uso atual ou anteriormente de BFs; ser observado osteonecrose por mais de oito semanas na região maxilofacial e não ter realizado nos maxilares terapia radioterápica (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007).

A AAOMS em 2007, com intenção de facilitar a abordagem aos indivíduos com BION indicou tal classificação:

Quadro 3 – Classificação diagnóstica de osteonecrose induzida por bifosfonato

Paciente de Risco	Fazem uso de bifosfonatos, porém não apresentam Osteonecrose com exposição óssea
Pacientes com OAB	Estágio 1: Osteonecrose com exposição e assintomático e sem sinais de infecção. Estágio 2: Osteonecrose com exposição e sinais de infecção. Estágio 3: Osteonecrose com exposição, infecção, presença de fratura patológica, fístula extra-oral, sequestros ósseos.

Fonte: Nunes et al., 2010

Não são detectadas nas etapas iniciais da BION manifestações radiográficas e geralmente os pacientes não possuem sintomatologia. A exposição óssea se tornando mais ampla observa-se clinicamente no tecido mole rugosidades que circundam a área do osso necrosado, podendo ocorrer indicativos de infecção secundária. Nas fases mais avançadas, os pacientes podem apresentar dor intensa e áreas de parestesia (MIGLIORATI et al., 2005).

As pessoas que utilizam BFs por via oral por tempo inferior a três anos e não são detectados fatores de risco são tratados normalmente e sem atraso do planejamento de uma cirurgia oral. Porém, sendo indicada a realização de um termo de consentimento para que o paciente fique ciente sobre o possível risco de desenvolvimento da BION (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007).

Já os indivíduos que usam BFs VO há mais de três anos ou que associam esse fármaco com corticosteroides, para que seja realizado um procedimento cirúrgico, os BFs devem ser interrompidos pelo menos três meses antes da cirurgia. Sendo liberado sua utilização de novo somente após cicatrização completa dos tecidos ósseos comprometidos. O termo de consentimento esclarecido sobre possíveis riscos também é aconselhável (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007).

É responsabilidade do cirurgião dentista (CD) avaliar os pacientes que vão iniciar tratamento com BFs IV, bem como aqueles que fizeram uso de BFs VO nos últimos três meses, mesmo que relatos indiquem baixa ocorrência para BION antes de seis meses de

uso do medicamento. Dessa forma, devem ser executados procedimentos odontológicos nesses pacientes antes que aumente o risco do desenvolvimento de osteonecrose (CARTER; GOSS; DOECKE, 2005).

O CD também deve apontar o estado de saúde periodontal e também estabelecer o melhor tratamento a ser realizado em cada paciente. Para diminuir o acúmulo de placa, as bolsas periodontais devem ser eliminadas, sendo importante também diminuir infecções periodontais agudas e inflamações periodontais crônicas. E logo que houver possibilidade, fazer as extrações dentárias (FICARRA et al., 2005).

Além disso, o CD pode atuar removendo cáries e trocando restaurações insatisfatórias. Já as próteses fixas de maior extensão e coroas, podem em alguns pacientes não apresentar indicação. E os trabalhos de prótese removível precisam ser considerados a adaptação da prótese, sua estabilidade, oclusão do paciente e a realização de ajustes necessários bem feitos (NASE; SUZUKI, 2006).

Instruções de higiene oral e profilaxia devem ser realizadas. Bem como receber orientação sobre osteonecrose e seus sinais iniciais de desenvolvimento. Após a finalização do tratamento dentário, retornos devem ser marcados para acompanhamento do estado de saúde bucal do paciente, sendo geralmente de três em três meses, possuindo o intuito de realizar novo exame e reforçar a necessidade de uma boa higiene oral (MELO; OBEID, 2005).

Os pacientes com osteonecrose apresentam como prioridade em seu tratamento, controle da dor, preservação de sua qualidade de vida, controle de infecções secundárias, prevenir que ocorra uma extensão da lesão já existente e desenvolvimento de novas áreas de necrose (MIGLIORATI, 2005).

O tratamento que será determinado para osteonecrose é individual para cada pessoa e depende se o paciente tomou, toma ou vai tomar BFs, além de apresentar ou não osteonecrose nos maxilares.

Para aqueles que tomaram BFs, porém não possuem osteonecrose, medidas preventivas devem ser aplicadas. Isso ocorre pelo fato de que a osteonecrose pode ser

desenvolvida até dez anos após o início do tratamento com BFs. Consultas de rotina e educação do paciente, também precisam ser feitas (NASE; SUZUKI, 2006).

Quadro 4 – Recomendações para tratamento preventivo de osteonecrose

Exame intra-oral, extra-oral, e exame radiográfico para auxiliar no diagnóstico de cáries, doença periodontal, evolução de terceiros molares, identificação de metástases cancerígenas e outras patologias;
Exame periodontal, para diagnosticar algum tipo de doença periodontal. É importante eliminar qualquer fator de retenção de placa, como excesso de restauração e cálculo. Se diagnosticada, a doença deve ser tratada de forma adequada;
As extrações devem ser feitas o mais breve possível;
Restaurações defeituosas ou cáries devem ser restauradas;
Coroas ou pontes fixas não são apropriadas para este tipo de paciente. As próteses removíveis devem ser reavaliadas quanto à forma, estabilidade e oclusão. Se necessário, ajustes devem ser feitos;
Deve ser feita uma boa profilaxia, juntamente com instrução de higiene oral. O paciente também deve ser informado sobre o risco de desenvolver ONC e deve ser orientado sobre os primeiros sinais e sintomas da mesma;
Ao término do tratamento, o paciente deve ser mantido em terapia de suporte.

Fonte: Nunes et al., 2010

Para os pacientes que estão com ONIB, são poucas as opções de tratamento existentes, além de ser um tratamento de difícil solução. Este tratamento é indicado a partir do exame clínico, onde são analisado os sinais e sintomas presentes (ENGROFF; KIM, 2007; FREIBERGER et al., 2007).

Quadro 5 – Sinais e sintomas da osteonecrose

Sinais	Sintomas
Perda de osso alveolar	Dor óssea
Reabsorção óssea	Parestesia do nervo mentoniano
Alterações de padrão trabecular	Dor neuropática
Espessamento do ligamento periodontal	Exfoliação dentária localizada
Estreitamento do canal alveolar inferior	Odontalgia
Osso alveolar denso	Alvéolo seco pós-operatório

Fonte: Carvalho et al., 2010

Bochechos com clorexidina 0,12% devem ser prescritos em situações de pequenas exposições ósseas e sem dor relatada pelo paciente. Em casos de infecção observado pelo CD, o colutório deve ser associado a uma terapia antibiótica sistêmica (FERRARI et al., 2008;

GONÇALVES et al., 2009; MARX; CILLO; ULLOA, 2007). Porém alterações vasculares presentes dificultam a distribuição do antibiótico, diminuindo assim seu potencial de ação e consequentemente sua efetividade (HERBOZO et al., 2007; KOULOCHERIS et al., 2008).

Tratamento cirúrgico para desbridamento e remoção de sequestros ósseos necróticos ou infectados deve ser feito nos casos que forem necessários. Em casos mais severos, pode existir a indicação para extração de segmentos ósseos, onde são notadas lesões de extensão ampla (FERRARI et al., 2008; GONÇALVES et al., 2009). Terapias como, laser terapia e oxigênio hiperbárico estão sendo estudados como forma de tratamento para ONIB, entretanto seus estudos ainda são pobres e sem conclusão (FERRARI et al., 2008; FREIBERGER et al., 2007; VESCOVI et al., 2006).

Pacientes que usam BFs IV e que não apresentam sintomas, sendo classificados nos estágios 0 e 1, possui como indicação a manutenção de uma boa higiene oral e saúde dos dentes, para que cirurgias dentoalveolares sejam evitadas. Dentes que não podem receber restaurações devem ter suas coroas removidas e em sequência realizar tratamento endodôntico. Além disso, devem ser evitados procedimentos que levam a perda óssea direta, assim como a instalação de implantes (ADVISORY TASK FORCE, 2007).

De acordo com Ficarra et al. (2005) e posteriormente já relatado, pacientes que possuem osteonecrose devem possuir uma ótima higiene oral, fazendo uso de clorexidina 0,12% nas áreas com exposição óssea. Também deve ser avaliado o uso de anti-inflamatórios, como a nimesulida, e antibióticos como amoxicilina + ácido clavulânico.

A finalidade da terapia para paciente que vão iniciar o uso de BFs IV é o de diminuir o risco de ocorrência da ONIB. Dessa forma, até que esteja em boas condições a saúde dentária e as condições sistêmicas sejam favoráveis, o tratamento com BFs não deve ser iniciado. No entanto, sendo necessário avaliar com um médico as condições de saúde geral do paciente para que isso seja feito com segurança (ADVISORY TASK FORCE, 2007).

Assim, é indicado que dentes com prognóstico desfavorável e com impossibilidade de receber restauração, sejam extraídos. Nessa etapa também sugere que sejam realizadas todas as cirurgias dentoalveolares que forem necessárias. Se as condições permitirem e com

base nos conhecimentos com osteoradionecrose, é aconselhável que seja adiada o uso dos BFs até que o alvéolo dentário cicatrize por completo (BAGAN, 2007).

Já os pacientes que possuem próteses totais e parciais, devem ser avaliados e sendo observado se existe traumas na mucosa. Assim como, devem ser orientados a contar sobre episódios de dor, inchaço ou exposição óssea, caso venha a ocorrer. Também é de relevante importância que esses pacientes aprendam a necessidade de uma boa saúde oral e marquem retornos regulares para exames de rotina (WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006).

Em relação aos BFs VO, o tempo de duração de tratamento pode estar associado com o risco de desenvolvimento da osteonecrose, que aumenta ainda mais o risco após três anos de uso. Entretanto, mais estudos precisam ser realizados para analisar se o tempo de tratamento aumenta o risco dessa complicação oral (VERA et al., 2007).

Em 2006, a American Dental Association (ADA) divulgou orientações para efetivar tratamentos cirúrgicos em pacientes que utilizam BFs VO de forma contínua. Sendo assim, planejamentos cirúrgicos envolvendo periósteo ou osso medular em vários sextantes necessitam ser feitos em fases, operando sobre um dente ou sextante por vez, sendo associado ao uso de antimicrobianos e colutórios bucais. Nos outros sextantes só serão realizados as cirurgias depois de um acompanhamento de dois meses, não sendo evidenciado nenhuma modificação patológica no sextante anteriormente atuado (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION, 2006).

A ADA também recomenda apesar da controvérsia que existe entre a manutenção ou suspensão do medicamento no período pré e pós- operatório, que os pacientes que tomam BFs VO por mais de três anos ou que usam corticosteroides simultaneamente, parem de utilizá-lo por um tempo de no mínimo três meses (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION, 2006).

Quadro 6 – Tratamento odontológico para pacientes com osteonecrose

TRATAMENTO ODONTOLÓGICO PARA PACIENTES COM ONC
Restaurações de rotina devem ser feitas da maneira mais atraumática possível;
Raspagem e profilaxia devem ser feitas o mais atraumático possível, com cuidado com os tecidos moles;
Evitar exodontias, exceto em dentes com mobilidade grau III ou mais. O pós-operatório do paciente deve ser monitorado semanalmente, nas primeiras 4 semanas, até que o alvéolo esteja cicatrizado por completo;
Dentes com cáries extensas devem ser considerados para terapia endodôntica;
A área com ONC deve ser tratada apenas com o objetivo de eliminar espículas ósseas que podem traumatizar tecidos moles. Pode ser feito debridamento, se necessário, para evitar traumatismo de tecidos adjacentes. Se houver, na área ao redor do osso exposto, eritema e supuração, deve ser utilizado antibioticoterapia e Gluconato de Clorexidina 0,12% até cicatrização da área;
Próteses com material resiliente podem ajudar a cobrir o osso necrosado evitando traumas nos tecidos moles;
Próteses já existentes devem ser reavaliadas. Se necessário, deve ser realizado o ajuste de forma e contorno, minimizando o trauma e pressão nos tecidos moles;
Infecções odontogênicas devem ser tratadas com antibiótico sistêmico. Penicilina é o antibiótico de primeira escolha, podendo ser associado, se necessário, à Clindamicina.

Fonte: Nunes et al., 2010

4 Conclusão

A osteonecrose dos maxilares tem seu desenvolvimento associado ao BFs, e está relacionada com a indicação médica, tipo do medicamento e seu tempo de uso. Para que o tratamento seja feito de modo adequado, é necessário obter informações médicas do paciente sobre suas condições gerais de saúde, além de realizar avaliação odontológica e análise de fatores de risco para esta complicação oral.

A atuação dos BFs sobre a osteointegração ainda não foi totalmente elucidada pela literatura. No entanto é sabido que existe maior susceptibilidade á osteonecrose quando utilizado BFs IV. Há relatos na literatura como forma de tratamento a antibioticoterapia, sequestrotomia e ressecções ósseas marginais. Entretanto, mesmo não possuindo ainda um protocolo específico para o tratamento desses pacientes, é de grande importância para que o CD possa melhor avaliar o paciente, pedir exame de CTX para fins preventivos.

A realização prévia de procedimentos odontológicos necessários ao início do tratamento com BFs, orientações de higiene bucal e acompanhamento clínico do CD de forma efetiva tem como objetivo oferecer ao paciente uma qualidade de vida melhor. Além de prevenir que a osteonecrose se desenvolva.

Referências

- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position. Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillo Fac Surg 2007; 65:369-76.
- Abu-id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil y et al. "Bis-phossy jaws" High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg 2008; 36:95-103.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007;65(3):369-76.
- American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. J Am Dent Assoc 2006; 137(8):1144-50.
- Anguita TC, Agurto JP, Roa IE, Laissle GC. Osteonecrosis associada AL uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. Rev Méd Chile.2006; 134:1161-5.
- Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. Lancet Oncol 2003; 4(5):284-92.
- Assael LA. A time for perspective on bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg 2006; 64(6):877-9.
- Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. J Clin Oncol 2006;24(6):945-52.
- Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, Garcia Sanz R, Gomez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;12(4):336-40.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005;23(34):8580-7.
- Barni S, Mandala M, Cazzaniga M, et al. Bisphosphonates and metastatic bone disease. Annals of Oncology 2006;17 (2), 91–95,.
- Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. J Oral Maxillofac Surg 2008;66(5):1022-4.

Blomen LJM. Discovery and history of the non-medical uses of bisphosphonates. Chapter 7. In: Bijvoet O, Fleisch HA, Canfield RE, Russell RGG, editors. Bisphosphonates on bone. Elsevier Science B.V.; 1995. p. 111–24.

Boonyapakron T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80-patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44(9):857-69.

Braun E, Lacono VJ. Bisphosphonates: a review of pharmacology and implications for patient management. *Perio Clin Investig*. 2005;1:1-20.

Campos LM, Liphaut BL, Silva CA, Pereira RM. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatr* 2003; 79(6):481-8.

Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *MJA* 2005; 182 (8): 413-5.

Carvalho A, Mendes RA, Carvalho D, et al. Osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. *Acta Med Port*. 2008;2: 505-10.

Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica The Hematology Journal* 2006; 91(7): 968-71.

Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296(2):235-42.

Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates (letter). *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102.

Engroff SL, Kim DD. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(11):2374-85.

Fernandes C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim Nova* 2005; 28(2):274-80.

Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(5):999-1003.

Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005;32:1123-8.

Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002;4(1):30-4.

Fleisch, H.; Recent Results Cancer Res. 1989, 116, 1.

Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538–44.

Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(7):1321-7.

Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RGG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta,gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1997; 12(9):1358-67.

Gnat M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360(7):679-691.

Gonçalves ES, Sant'Ana E, Cury M, Ferreira-Júnior O, Carvalho PSP. A terapia em bifosfonatos e a osseointegração. In: Carvalho PSP. Osseointegração 20 anos. Visão contemporânea da Implantodontia. São Paulo: Quintessence; 2009. p. 21-30.

Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(2):223-30.

Graziani F, Cei S, Ferla F, Cerri E, Itró A, Gabriele M. Association between osteonecrosis of the jaws and chronic high-dosage intravenous bisphosphonates therapy. *J J Craniofac Surg*. 2006;17(5):876-9.

Green J, Czanner G, Reeves G. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341.

Gridelli C. The Use of Bisphosphonates in Elderly Cancer Patients. www.TheOncologist.com The Oncologist 2007; 12: 62–71.

Hardt AB. Bisphosphonate effects on alveolar bone during rat molar drifting. *J Dent Res Alexandria*. 1988;67(11):1430-3.

Hayashi S. et al. Commitment and differentiation of stem cells to the osteoclast lineage. *Biochem Cell Biol*, Ottawa. 1998;76(6):911-922.

Herbozo PJ, Briones DL, Ferres AJ, Torrealba RL. Severe spontaneous cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(8):1650-4.

Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008; 121:475-83.

Hughes, DE, Wright, KR, Uy, HL, Sasaki, A, Yoneda, T, Roodman, DG, Mundy, GR, Boyce, BF. Bisphosphonates promotes apoptosis in Murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* . 1995; 10:1478 -87.

Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007;18(12):2015-9.

Koulocheris P, Weyer N, Liebehenschel N, Otten JE, Gutwald R, Schmelzeisen R. Suppurative maxillary sinusitis in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla: report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(3):539-42.

Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *JContemp Dent Pract* 2008; 9(1):63-9.2.

Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(6):1167-73.

Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4634-8.

Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(5):839-47.

Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358(12):1304-6.

Licata, AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. *Ann Pharmacother* 2005; 39(4):668-77.

Licata, A. A. Bisphosphonate therapy. *Am. J. Med. Sci.* 1997, 313, 17.

Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH, Russell RG, Rogers MJ. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure–activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Miner Res* 1998; 13(11):1668-78.

Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. Hanover Park, IL: Quintessence; 2007.

Marx RE, Cillo JE Jr, 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):2397-410.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1115-7.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al: Bisphosphonate-induced bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1567-75.

Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biochemical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15:613-20.

Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):415-23.

Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1675-81.

Menschutkin N. Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Saure. *Ann Chem Pharmacol* 1865;133:317–20.

Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a fourcase report. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(10):613-7.

Migliatori C, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen P, Siegel M. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.

Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-9.

Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006;137(8):1115-9.

Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Karabacakoglu A. Experimental evaluation of the effects of zoledronic acid on regenerate bone formation and osteoporosis in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(8):1232-6.

Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral diseases* 2005;11(6):365-9.

Rang HP, Dale MM, Ritther JM, Moore PK. *Farmacologia*. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004

Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42(5):841-7.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl):2-12.

Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod* 2006; 102(4):433-41.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5):527-34.

Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Croucher PI, Shipman C, Fleisch HA. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. 1999 Oct;14 Suppl 2:53-65.

Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.

Santos PSS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008; 30(6):501-4.

Sato M, Grasser W: Effects of bisphosphonates on isolated catosteoclast as examined by reflected light microscopy. *J Bone Miner Res*. 1990 Jan;5(1):31-40.

Senel FC, Saracoglu Tekin U, Durmus A, Bagis B. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):562-5.

Shinoda, H.; Adamek, G.; Felix, R.; Fleisch, H.; Schenk, R.; Hagan, P.; *Calcif. Tissue Int*. 1983, 35, 87.

Silva ECC, Terreri MTRA, Castro TCM et al. Linhas escleróticas metafisárias em crianças e adolescentes em uso de alendronato. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50 (3): 283-90.

Soulafa A, Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and Nonbisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 864-75.

Sousa FRN, Jardim Junior EG. Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos. *Pesq. Bras. Odontoped. Clin Integr* 2008; 3 (8): 375-80.

Tekin U, Tüz HH, Onder E, Ozkaynak O, Korkusuz P. Effects of alendronate on rate of distraction in rabbit mandibles. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(10):2042-9.

Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic / diagnosis uses. *J Periodontol*. 2002;73:813-22.

Teronen O, Heikkilä P, Konttinen YT, Laitinen M, Salo T, Hanemaaijer R, Teronen A, Maisi P,.. MMP Inhibition and Downregulation by Bisphosphonates. *Ann NY Acad Sci* , 1999 878: 453–65.

Vera JLCP, Marcos JAG, Rodríguez AS, Arenas MG, Polanco JC. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Rev Esp Cir Oral y Maxillofac* 2007;29(5):295-308.

Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: a possible treatment? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(9):1460-2.

Vitte C, Fleisch H, Guenthes HL: Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclastic mediated resorption. 1996 Jun;137(6):2324-33.

Von Baeyer H, Hofmann KA. Acetodiphosphorige Saure. *Berichte Dtsch Chem Ges*1897;20:1973–8.

Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(7):1328-31.

Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(4):625-31.

Woo SB, Hellstein J, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Annals of international medicine* 2006; 144 (10): 753-61.

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellhcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonates com Pound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Sep;302(3):1055-61.

Zahrowsri JJ. Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007; 131(3):311-20.

Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(6):917-23.

Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtservanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006(6);134:620-3.