CENTRO CARIRIENSE DE PÓS-GRADUAÇÃO (CECAP)

FRANCISCO DE ASSIS ARRAIS DE LAVOR

OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DO BIFOSFONATO NA IMPLANTODONTIA

Juazeiro do Norte – CE

2018

FRANCISCO DE ASSIS ARRAIS DE LAVOR

OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DO BIFOSFONATO NA IMPLANTODONTIA

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Especialização em Implantodontia do Centro Caririense de Pós-Graduação-CECAP, conveniada da Academia Cearense de Odontologia, outorgada pela Universidade Estadual do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Especialista em implantodontia.

Orientador: Prof. Tiago Norões Gomes

Juazeiro do Norte – CE

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e minha família pela paciência, companheirismo e atenção nesta etapa a ser cumprida.

Agradeço ao meu orientador pela disponibilidade e amizade na elaboração da monografia.

Muito obrigado!

RESUMO

Os bifosfonatos são um grupo de medicamentos empregado no tratamento de doenças oncológicas e também em doenças ósseas benignas, como osteoporose e doença de Paget. Seu mecanismo de ação é a diminuição da reabsorção óssea, inibição do recrutamento e promoção da apoptose de osteoclastos. Apesar de proporcionar grandes benefícios para pacientes nestas condições, uma complicação associada ao seu uso crônico é a ocorrência de osteonecrose dos maxilares após tratamento odontológico cirúrgico com exposição de osso necrótico na cavidade oral, como por exemplo a instalação de implantes. Como manifestação clínica ocorre dor, edema, exsudato purulento e fístulas. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os bifosfonatos no contexto da implantodontia e descrever o seu mecanismo de ação, enfocando os aspectos relativos às complicações mais frequentes e reações adversas possíveis em pacientes submetidos a essa terapia medicamentosa. A busca foi feita no período de 2003 a 2017, nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, Biblioteca Nacional de Medicina (Medline), Biblioteca Cochrane e Scielo, com descritores nos idiomas português e inglês. Diante do exposto, o cirurgião dentista deve ter um conhecimento sobre o metabolismo ósseo, a osseointegração e BFT. Antes de iniciar o tratamento com BFT, o paciente deve ser encaminhado ao dentista para remover todos os fatores possíveis de ocasionar o desenvolvimento de osteonecrose.

Palavras-chave: Implantodontia. Bifosfonatos. Osteonecrose.

ABSTRACT

The bisphosphonates are a group of drugs used in the treatment of oncological diseases and it is also indicated in benign bone diseases, such osteoporosis and Paget's disease. The mechanism of action is the reduction of bone resorption, inhibition of recruitment and promotion of osteoclast apoptosis. Although provides great benefits for patients under these conditions, a complication associated with the chronic use is the occurrence of osteonecrosis of the jaw after surgical dental treatment with exposure of necrotic bone in the oral cavity, for example dental implants. As clinical manifestation there is pain, purulent edema, exudate and fistulas. The present study aims to review the scientific literature on bisphosphonates in the context of dentistry and to describe its mechanism of action, focusing on aspects related to the most frequent complications and possible adverse reactions in patients undergoing this drug therapy. The search was made in the period from 2003 to 2007 in the databases of the Virtual Health Library, National Library of Medicine (Medline), Cochrane Library and Scielo with descriptors in Portuguese and English. In view of the foregoing, the dental surgeon must have a knowledge about bone metabolism, osseointegration and BFT. Before starting treatment with BFT, the patient should be referred to the dentist to remove all possible factors leading to the development of osteonecrosis.

Keywords: Implantology. Bisphosphonates. Osteonecrosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fig. 1: Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos.....Pág. 20
Fig. 2. Clinical photos show no evidence of biphosphonate-associated osteonecrosis…….... Pág. 20

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Bifosfonatos disponíveis no mercado brasileiro .....Pág. 15

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BFT - Bifosfonato

OAB- Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos

IV – intravenoso

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **9**

2 PROPOSIÇÃO **11**

4 REVISÃO DE LITERATURA **12**

4.1 Implantodontia X Bifosfato **12**

4.2 Classificação dos bisfosfonatos, apresentação e disponibilidade comercial **14**

4.3 Mecanismos de Ação e Reações adversas dos Bifosfonatos **16**

4.4 Características clínicas da Osteonecrose **19**

5 DISCUSSÃO **22**

6 CONCLUSÃO **24**

REFERÊNCIAS **25**

1 INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são medicamentos amplamente utilizados no tratamento de doenças relacionadas à perda de mineral ósseo devido ao aumento da reabsorção óssea, sendo as drogas de primeira escolha no tratamento para osteoporose e demais doenças ósseas crônicas, como doença de Paget ou metástases ósseas. Estes medicamentos atuam, direta ou indiretamente, sobre os osteoclastos e osteoblastos, o que resulta na diminuição da remodelação óssea, além de apresentarem efeitos inibitórios sobre mediadores da inflamação , podendo influenciar o processo de reparo de lesões ósseas **(**SAMPAIO F.C et al, 2010)

Desde 1995 os bifosfonatos têm assumido um papel predominante no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas a neoplasias, e desde a sua introdução no mercado, têm sido fármacos de eleição na terapêutica de patologias como o mieloma múltiplo e prevenção e terapêutica de metástases ósseas. (CARVALHO et al., 2008; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

Nas últimas décadas as mudanças de paradigmas no planejamento e na execução de próteses dentais infiuenciaram ou deram sequência ao surgimento de novos materiais e tecnologias. A introdução dos implantes ósseos integrados possibilitou um raciocínio mais mecânico dentro das interfaces biológicas. (LUCIANO D., 2010)

Marx em 2003 descreveu pela primeira vez em uma extensa revisão a osteonecrose dos maxilares como um importante efeito adverso da utilização dos BF. Foram relatados 36 casos em que os pacientes estavam em tratamento com BF e tiveram exposições ósseas dolorosas em maxila e/ou mandíbula, que não responderam ao tratamento cirúrgico. Desde então, o uso dos BFTs tornou-se uma fonte de preocupação na odontologia, com o relato dos primeiros casos conhecidos de Osteonecrose Associada a Bifosfonatos (OAB), que se verificaram com a administração IV de pamidronato e zolendronato (COELHO, 2010).

A osteonecrose associado a bisfosfonatos clinicamente é semelhante à osteorradionecrose e se apresenta como deiscência e destruição da mucosa bucal com exposição de um osso maxilomandibular necrótico, amarelado e irregular. Esta necrose óssea, indolor ou dolorosa pode surgir espontaneamente ou após cirurgia dentoalveolar. Este quadro pode estar associado com vermelhidão gengival, edema, supuração intra e extra-bucal, mobilidade de dentes adjacentes, sinusite, secreção

nasal purulenta, parestesia, linfoadenomegalia, fratura patológica e destacamento espontâneo do osso necrótico na cavidade bucal (FILLEUL et al., 2010).

Como são drogas amplamente utilizadas na atualidade, é imprescindível que os cirurgiões dentistas e médicos conheçam os aspectos farmacológicos, indicação, substitutos e complicações dos bifosfonatos, como também está atento para os efeitos que esta droga venha a causar no paciente, com relação a provável desenvolvimento de lesões sérias na cavidade oral, podendo afetar os procedimentos e o prognóstico do tratamento odontológico.

2 PROPOSIÇÃO

Realizar uma revisão da literatura sobre os bifosfonatos no contexto da implantodontia e descrever o seu mecanismo de ação, enfocando os aspectos relativos às complicações mais frequentes e reações adversas possíveis em pacientes submetidos a essa terapia medicamentosa.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Implantodontia X Bifosfonato

A principio os implantes orais foram desenvolvidos para pacientes totalmente edêntulos, buscando à substituição da prótese total removível por outra fixa, visando a melhoria da retenção e da estabilidade de dentaduras completas (GOIATO et. al., 2002).

Branemark em 1969 revolucionou o mundo quando apresentou um novo conceito em implantodontia, a osseointegração, iniciando uma nova era na odontologia, a referida proposta baseou-se em estudo clinico de 15 anos, sendo utilizada com resultados satisfatórios (FERNANDES JR et al., 2014). Muller et al. (2005) esclarece que a eficiência da técnica de implantes osseointegráveis estimulou novos estudos com a intenção de melhorar o protocolo original.

Os bifosfonatos, análogos do pirofosfato quimicamente e em sua relação com a hidroxiapatita do osso, são drogas empregadas amplamente no tratamento de doenças que atingem o metabolismo ósseo, associadas à excessiva reabsorção (DORE et al., 2009; TOUSSAINT et al., 2009).

São compostos usados no tratamento de doenças como: osteoporose, osteopenia, pós-menopausa ou causada pelo tratamento com glicocorticoides, doença de Paget. E na oncologia, como nos casos de hipercalcemia maligna ou metástases ósseas osteolíticas, estas últimas comuns em câncer de mama, pulmão ou próstata (SAMPAIO; VELOSO; BARBOSA, 2010). Em crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil ideopática ou induzida por esteroides, recentemente, tem-se recomendado também seu uso na redução da perda óssea associada à doença periodontal (MIGLIORATI; MADRID, 2007; GREENSBERG, 2004).

Atualmente, existe uma ampla discussão na literatura científica sobre possível associação entre o uso de bisfosfonatos e o aparecimento de casos de osteonecrose avascular após intervenções cirúrgicas como exodontias ou cirurgias envolvendo tecido ósseo em maxila e mandíbula e até mesmo em pacientes sem história de submissão a tais procedimentos. Fundamentado em dados do fabricante do alendronato, a incidência de osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos é

de 1 em 143.000 pessoas / ano submetidas a tratamento odontológico (RUGGIERO et al., 2004; ALMEIDA et al., 2004; MARX et al., 2005; MIGLIORATI et al., 2006).

A eficácia clinica dos bifosfonatos no tratamento de osteopenia e osteoporose é reconhecida, sendo refletida no total de 190 milhões de prescrições médicas em todo mundo (RUGGIERO et al., 2004; MIGLIORATI; MADRID, 2007; FICARRA et al., 2005; MIGLIORATI et al., 2006; AMERICAN, 2006).

Os bifosfonatos não são indicados para mulheres grávidas e crianças, podendo causar, entre outros efeitos, anomalias de desenvolvimento dentário. Recentes relatos associam o uso destes medicamentos a necrose óssea em maxila e mandíbula, para tanto pesquisas ainda são necessárias para a utilização irrestrita destes medicamentos na clínica, devido aos últimos relatos de efeitos adversos e também porque grande parte do conhecimento dos seus efeitos nos componentes do sistema estomatognático provém de estudos em animais e in vitro (ANBINDER; CARVALHO; ROCHA, 2007).

Os bifosfonatos são prescritos para pacientes com câncer no controle da perda óssea resultante de lesões esqueléticas metastáticas ou osteoporose. A decisão do clínico, em relação à via de administração do bifosfonato, depende do tipo de doença a ser tratada (SCARPA et al, 2010)

Apenas em 2004 o laboratório responsável pela introdução no mercado dos bifosfonatos pamidronato e zoledronato alertou os profissionais de saúde para os riscos associados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, fato que em 2005 incluiu a todos os bifosfonatos, inclusive as formas orais, como potenciais desencadeadores dos processos de osteonecrose (CARVALHO et al., 2008; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

Atualmente em algumas situações tem-se observado e comprovado o efeito do bifosfonato na estimulação e formação de necrose óssea na cavidade oral, sendo necessária a avaliação do cirurgião dentista tanto para colocação de implantes como para todos os demais tipos de tratamento (PEÇANHA; CARVALHO; PONTUAL, 2008). Marx at al (2007) afirmaram que a colocação de implantes pode ser realizada de maneira segura apenas em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por via oral há menos de três anos.

A literatura cientifica médica e odontológica publicou recentemente relatos de casos onde se constatou problemas relacionados ao uso de bisfosfonatos em pacientes portadores de neoplasias malignas, verificou-se a presença de

osteonecrose em aproximadamente 1 a 18% dos pacientes oncológicos que receberam tratamento com bifosfonato (PAZ; PAIVA; BARBOSA, 2014).

São características da presença de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos os pacientes que tiverem sido submetidos a tratamento atual ou prévio com bifosfonatos; apresentarem osteonecrose na região maxilofacial, caracterizada por exposição de osso, por mais de oito semanas como também aqueles pacientes que não foram submetidos à radioterapia nos maxilares (FERREIRA JR et al., 2007; CARVALHO et al., 2008; COLELLA et al., 2009; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

Estudos evidenciam que a implantodontia não é contraindicada para pacientes portadores de osteoporose, visto que pesquisa laboratorial comprovou a formação de tecido ósseo ao redor dos implantes instalados em tíbia e fêmur de coelhos com osteoporose induzida, mesmo que os processos de osteocondução e neoformação óssea sejam até 30% mais lentos do que em espécies sadios, sendo, portanto, necessário um maior período para a total osseointegração (CARVALHO et al., 2010).

4.2. Classificação dos bisfosfonatos, apresentação e disponibilidade comercial

Devido a presença de nitrogênio na cadeia R2 estas drogas são classificadas em *bifosfonatos nitrogenados ou aminobifosfonatos*, representados por *pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato*, e *bifosfonatos não nitrogenados*, que são etidronato, tiludronato e clodronato. São conhecidos por terem meia vida longa, podendo durar meses a anos, por se aderirem ao mineral ósseo e lá fixarem até que o sítio ósseo em que se encontra seja reabsorvido (FERREIRA JR et al. 2007).

Bifosfonatos não nitrogenados: agem competindo com a adenosina trifosfato (ATP) nos osteoclastos e acionando o processo de apoptose dessas células, como são rapidamente metabolizadas, seu potencial de ação é reduzido (FERNANDES JR et al., 2014).

Bifosfonatos nitrogenados: induz o processo de apoptose, inibe a ação da farnesil difosfatontase, uma enzima indispensável à síntese de lipídios isoprenólicos, cessando a cadeia de ligações proteicas necessárias para a função osteoclástica, por apresentarem nitrogênio em sua estrutura molecular, essas drogas não são metabolizadas e se acumulam no tecido ósseo operando por longos períodos, deste

modo, são mais potentes que os compostos não nitrogenados (FERNANDES JR et al., 2014).

Os Bifosfonatos atualmente disponíveis no mercado Brasileiro e aprovados pela ANVISA para o tratamento da Osteoporose podem ser resumidos conforme Quadro 1 (SILVA; PACCA, 2008; BRASIL, 2009):

Quadro 1. Bifosfonatos disponíveis no mercado brasileiro

GENÉRICO	COMERCIAL	NIT	INDICAÇÕES	DOSE	POTÊNCIA	VIA
Etidronato	Didronel	Não	Doença de Paget	5mg/ kg/ dia 400 mg/ dia	1x	IV
Tiludronato	Skelid	Não	Doença de Paget	400 mg/ dia	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	Não	Neoplasias	300 mg/ dia IV	10x	IV / Oral
Pamidronato	Aredia	Sim	Paget/ Neoplasias	60 mg	100x	IV
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteptrat Ostepfar Bonalen Endronax Minusorb	Sim	Osteoporose Doença de Paget	Osteoporose 70 mg/ sem. 10 mg/dia Paget 40 mg/ dia por 6 meses	500x	Oral
Ibandronato	Bondronat Boniva	Sim	Osteoporose		1.000x	IV / Oral

Risedronato	Actonel	Sim	Osteoporose		2.000x	Oral
Zoledronato	Zometa Aclasta	Sim	Doença de Paget/ Neoplasias		10.000x	IV

Nit: Nitrogenado. IV = Intravenosa * Potencia relativa ao Etidronat

Fonte: (SILVA; PACCA, 2008; BRASIL, 2009).

O etidronato, residronato e tiludronado são bisfosfonatos não-nitrogenados, rapidamente metabolizados, e parecem não causar osteonecrose, já o pamidronato e zoledronato que são bisfosfonatos nitrogenados são mais potentes e não são metabolizados tão rápido (MEIRA et al., 2013).

O Ácido Zoledrônico, novo fármaco aprovado pela ANVISA, aparece como uma nova proposta para o tratamento da osteoporose, já que seu uso se faz por via endovenosa, garantindo que a dose ministrada seja inteiramente absorvida (NOVAES, 2014).

Usado em uma única dose anual, o ácido zoledrônico, torna-se uma excelente opção para os pacientes que tenham indicação do uso de bifosfonatos, como também para aqueles indivíduos que possuam alguma contra indicação para uso por via oral (NOVAES, 2014), no entanto os pacientes que utilizam bifosfonatos administrados por via parenteral são mais susceptíveis à osteonecrose dos maxilares do que os tratados por via oral (FERREIRA JR et al., 2007; EDWARDS et al., 2008; RIZZOLI et al., 2008; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

4.3 Mecanismos de Ação e Reações adversas dos Bifosfonatos

Atuando principalmente sobre os osteoclastos, os bifosfonatos em geral, afetam a remodelação óssea por meio da diminuição da reabsorção óssea via diferentes mecanismos, impedindo seu desenvolvimento desde suas células precursoras, aumentando sua taxa de apoptose, estimulando seus fatores de inibição e reduzindo sua atividade. São análogos sintéticos do pirofosfato, que se liga intensamente à hidroxiapatita e se deposita em locais onde esse mineral se localiza em abundância, principalmente onde existe acentuada atividade de formação e reabsorção óssea (FERNANDES JR et al., 2014).

A carga e o volume dos bifosfonatos restringe sua penetração na membrana celular, o que explica a baixa absorção no intestino (de 1% a 7%), assim, uma vez absorvidos, têm elevada afinidade pelo mineral ósseo, unindo-se ao cálcio nos cristais de hidroxiapatita, com uma meia-vida variável no esqueleto que pode chegar até 10 anos. O restante absorvido não vinculado ao osso é logo excretado inalterado (TOUSSAINT et al., 2009).

A liberação dos bifosfonatos acontece, sobretudo quando o osso onde estão é reabsorvido, respondendo por sua longa meia-vida, podendo então ser fagocitado pelos osteoclastos e, em sequencia voltar à circulação, onde pode ser submetido à excreção renal ou continuar na circulação até ser reincorporado ao osso, isso explica o porque das pequenas quantidades de bifosfonatos detectada na urina até mesmo após 10 anos, mesmo após a interrupção do tratamento (CARTSOS et al., 2008; KWAK et al., 2009; TOUSSAINT et al., 2009).

Os bifosfonatos são drogas que apresentam algumas reações adversas, a maioria focada no sistema digestório, além de dores ósseas, musculares, articulares e reações alérgicas, tendo sido identificada uma nova complicação bucal, de interesse para a classe odontológica designada Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos (OAB), também conhecida como Osteonecrose dos Maxilares, trata de uma séria reação adversa que por mecanismo ainda desconhecido, agride os ossos maxilares, causando grande destruição tecidual, é uma complicação que tem se tornado cada vez mais frequente, uma vez que é crescente o número de pacientes que fazem uso deste medicamento (FERREIRA JR et al., 2007; COLELLA et al., 2009; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

Segundo Ferreira Jr; Casado; Barboza, 2007, a osteonecrose é uma condição clínica devido a necrose do osso, resultante de fatores sistêmicos e locais que afetam a vascularização óssea. O mecanismo pelo qual ocorre tal fenômeno ainda é desconhecido, porém, o tipo de bifosfonato, a via de administração, bem como a duração do tratamento com essas drogas parece ter relação direta com a incidência de OAB.

As causas da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos ainda não são claras, contudo parecem incidir de uma complexa interação entre a redução da remodelação óssea, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de bifosfonatos (FERREIRA JR et al., 2007; EDWARDS et al., 2008; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

Existem duas teorias principais que são utilizadas para explicar o mecanismo desta condição: interrupção na remodelação óssea e inibição da angiogênese capilar. Até o presente momento, entretanto, essas teorias não são definitivas. A maioria dos casos de osteonecrose por bifosfonatos ocorre na mandíbula, principalmente em sua região posterior. A maxila também pode ser afetada e sua localização preferencial também é a região posterior (NOBRE et al., 2010).

Fatores sistêmicos como idade avançada, diabetes mellitus, baixa de hemoglobina, obesidade, imunossupressão, câncer, uso de outras medicações, como agentes quimioterápicos e corticosteroides, e diálise renal também parecem estar relacionados (FERREIRA JR et al., 2007; EDWARDS et al., 2008; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

Segundo Marx et al., (2005), os fatores de risco que influenciam na ocorrência da osteonecrose está diretamente relacionado com o tipo de BFS, a dose, potência da droga, via de administração, duração da terapia, fatores agressores locais, demográficos e sistêmicos, dentre outros.

a) BFS oral: demanda um período longo de terapia antes que o osso seja exposto; manifesta exposição óssea com menor frequência e os sintomas são menos intensos; há possibilidade de melhora e cicatrização do osso exposto após cessação da droga.

b) BFSs intravenosos: possui maior potência no osso, induzindo maior risco de desenvolver a osteonecrose, esse é o risco diretamente proporcional ao tempo de uso do medicamento.

Marx et al. (2005), referiram que 60% de todos os casos de osteonecrose descritos na literatura ocorreram depois de uma cirurgia dentoalveolar (extração dentária) e os 40% restantes estiveram associados à infecção, ao trauma da prótese removível ou a outro trauma físico.

Indivíduos submetidos a cirurgias odontológicas concomitantes apresentam risco 7 vezes maior de adquirir a patologia, apresentando em seus fatores predisponentes, as infecções periodontais, periapicais e pericoronais, como abcesso periodontal, presença de infecção aguda ou crônica e tendo risco aumentado os pacientes fumantes, etilistas e com higiene oral deficiente. (FERREIRA JR et al., 2007; EDWARDS et al., 2008; RIZZOLI et al., 2008; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

Algumas teorias tem sido apresentadas para explicar a osteonecrose associada ao BFS, sendo proposto que os ossos da maxila e da mandíbula possuem alta suscetibilidade à osteonecrose por diversos fatores (SCARPA et al. 2010; RUGGIERO et al., 2004):

A primeira hipótese apresenta uma teoria onde os BFSs se acumulam quase sempre em locais esqueléticos que tenham alta atividade de remodelação óssea, como a maxila e mandíbula. A segunda hipótese explana que a mucosa oral fina pode ser facilmente traumatizada durante procedimentos cirúrgicos, ocasionando o desenvolvimento da osteonecrose (SCARPA et al. 2010; RUGGIERO et al., 2004).

Alguns autores sugerem que os BFSs bloqueiam a atividade dos osteoclastos provocando a interrupção da remodelação do osso e sua modificação. Sua habilidade de inibir o fator de crescimento endotelial vascular e a formação de novos capilares acentua-se nos ossos da maxila que possuem alta vascularização e remodelação óssea. O resultado é a necrose avascular, no entanto, medicações antiangiogênicas não são associadas a osteonecrose em nenhum local esquelético. A presença de sinais clínicos, como exposição do osso necrosado, vai de nove meses a três anos podendo estar associada a quadros dolorosos, mobilidade dentária e fístulas (SCARPA et al., 2010; RUGGIERO et al., 2004).

4.4 Características clínicas da Osteonecrose

As lesões de osteonecrose dos maxilares surgem, na maioria das vezes, como ulcerações na mucosa com exposição óssea subjacente e com dor associada, ainda que em um terço dos casos seja indolor, estas lesões tornam-se constantes, não reagindo aos tratamentos convencionais. Sua localização predominante é na mandíbula (65%), embora também haja relatos de casos na maxila (26%), em ambos (9%), e no palato, a localização preferencial parece ter relação com as características anatômicas e fisiológicas da mandíbula, especificamente a sua menor vascularização (FERREIRA JR et al., 2007; CARVALHO et al., 2008; ABUGHAZALEH; K AWAR, 2011).

Nas fases iniciais normalmente os pacientes não apresentam sintomas e não se detectam manifestações radiográficas, somente quando a exposição óssea fica mais extensa, o sinal clínico mais comum surge como a presença de rugosidades em tecido mole que circundam a área do osso necrótico, podendo

haver indícios de infecção secundária e em estágios mais avançados, pode ocorrer queixa de dor intensa, com áreas de parestesia (FERREIRA JR et al., 2007; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

O diagnóstico de osteonecrose associada ao uso bifosfonatos se faz a partir da história médica e dentária de cada paciente, ressaltando os sinais e sintomas. O Cirurgião dentista deve buscar conhecer o diagnóstico para qual o paciente está utilizando o tratamento com bifosfonatos, o histórico de complicações orais associadas com o tratamento, sua toxicidade, o tipo e o modo de administração do fármaco, essas informações servem para orientar o profissional na sua conduta terapêutica (MIGLIORATI et al. , 2006).



Fig. 1: Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos.
FONTE: SCARPA et al., 2010; RUGGIERO et al., 2004.



Fig. 2. Clinical photos show no evidence of biphosphonate-associated osteonecrosis.
FONTE: GRANT et al., 2008.

Clinicamente, a osteonecrose associada ao uso bifosfonatos é aparente como uma exposição dos ossos maxilares ou da mandíbula necrosados, que vem

prosseguindo de oito ou mais semanas e sem história prévia de radioterapia de cabeça e pescoço. O curso clínico é modificável, podendo continuar assintomático de semanas a meses, mas pode se tornar sintomática quando da presença de infecção ou sujeita a traumatismo. Os sinais e sintomas frequentes são dor localizada, mobilidade dentária, fístulas não cicatrizantes, drenagem de pus e edema em tecidos moles, sendo comum esse quadro clínico ocorrer em locais de exodontias prévias e outros procedimentos de cirurgia oral (PEDROSA, 2010)

Algumas condutas têm sido propostas na comunidade científica visando minimizar esses riscos; todavia não existe recomendação. A prevenção que inclui a manutenção da saúde oral antes mesmo do uso dessas medicações, torna-se o meio mais eficaz de evitar tal complicação (REVISTA CRO/CE, 2017)

5 DISCUSSÃO

A partir do trabalho de Marx em 2003, várias publicações foram feitas relacionando esta ocorrência com o uso da terapêutica intravenova de bisfosfonato.

Fundamentado em dados do fabricante do alendronato, a incidência de osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos é de 1 em 143.000 pessoas / ano submetidas a tratamento odontológico (RUGGIERO et al., 2004; ALMEIDA et al., 2004; MARX et al., 2005; MIGLIORATI et al., 2006).

Marx at al (2007) afirmaram que a colocação de implantes pode ser realizada de maneira segura apenas em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por via oral há menos de três anos.

Esse grupo de medicamentos tem uma meia-vida longa, podendo chegar até 10 anos. Tem elevada afinidade pelo cálcio da hidroxiapatita que mesmo quando fagocitado pelo osteoclastos volta a circulação, onde podem ser exretado pelos rins ou continuar na circulação até ser reincorporado ao osso (CARTSOS et al., 2008; KWAK et al., 2009; TOUSSAINT et al., 2009).

CARVALHO et al., em 2010, afirmou que implantes dentários não são contra indicados em pacientes com osteoporose, visto que pesquisa laboratorial comprovou a formação de tecido ósseo ao redor dos implantes instalados em tíbia e fêmur de coelhos com osteoporose induzida, sendo os processos de osteocondução e neoformação 30% mais lento, retardando a osseointegração.

Segundo Ferreira Jr; Casado; Barboza, 2007, o mecanismo pelo qual ocorre tal fenômeno ainda é desconhecido, porém, o tipo de bifosfonato, a via de administração, bem como a duração do tratamento com essas drogas parece ter relação direta com a incidência de OAB.

A osteonecrose por bifosfonatos é mais comum em pacientes com mieloma múltiplo e câncer de mama, embora também tenha sido relatada em pacientes sob tratamento para osteoporose. Com relação à etiologia, sugere-se uma relação com exodontias e alterações periodontais, embora casos aparentemente espontâneos tenham sido relatados. A despeito da severidade da patologia, não existem protocolos bem estabelecidos de tratamento, variando de conservadores, utilizando a antibioticoterapia e bochechos com clorexidina, à radicais, como a mandibulectomia e maxilectomia. Tratamentos alternativos também podem ser

realizados, utilizando-se o plasma rico em plaquetas associado às ressecções (NÁDIA; GEANE, 2014).

Considerando as informações apresentadas na literatura acerca da necrose na mandíbula, induzida pelo uso de bifosfonatos, é imprescindível que os cirurgiões dentistas e os médicos sejam conhecedores da relação entre uma medicação, largamente utilizada pela medicina, com o provável desenvolvimento de lesões sérias na cavidade oral (PEÇANHA; CARVALHO; PONTUAL, 2008).

Foi observado através dos artigos selecionados para revisão que o uso de bifosfonatos através de via oral e/ou via intravenosa podem ser considerados como fator de risco para desenvolvimento de osteonecrose concomitantemente ao tratamento cirúrgico odontológico. Este fato parece ocorrer não somente baseado em um único fator de risco isoladamente, mas sim da inter-relação entre alguns fatores como indicação do uso, tempo que o bifosfonato foi ministrado ao paciente, via de administração, tipo de bifosfonato e tratamento odontológico proposto, independente de demais fatores de risco clássicos como terapia adjunta de corticosteróides. Desta forma, as possíveis evidências encontradas devem ser levadas em consideração quanto ao planejamento de novas condutas com medidas preventivas à osteonecrose associada aos bifosfonatos, maximizando desta forma a previsibilidade do tratamento odontológico em pacientes com uso de bifosfonatos. (NUNES, 2010).

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, o cirurgião dentista deve ter um conhecimento sobre o metabolismo ósseo, a osseointegração e BFT. Antes de iniciar o tratamento com BFT, o paciente deve ser encaminhado ao dentista para remover todos os fatores possíveis de ocasionar o desenvolvimento de osteonecrose. Deve-se dar enfâse à prevenção realizando uma anamnese detalhada e exames clínicos e radiográficos.

A prevenção da osteonecrose pode ser feita através de uma interação entre o profissional médico e o cirurgião dentista, e assim se estabelecendo um protocolo de tratamento odontológico prévio à terapia com biofosfonatos.

REFERÊNCIAS

ABUGHAZALEH, K.; KAWAR, N. Osteonecrosis of the jaws: what the physician needs to know: practical considerations. **Dis. Mon.,** Chicago, v. 57, n. 4, p. 231- 241, Apr. 2011.

ALMEIDA, J. P. et al. Osteonecrose de Maxila associada a exodontia concomitante ao tratamento quimioterápico. In: XII Congresso Brasileiro de Estomatologia, XXX Jornada de Estomatologia, 2004, Cabo Frio. **Anais do XII Congresso Brasileiro de Estomatologia**, XXX Jornada de Estomatologia. Cabo Frio: FAPERJ; 2004: 79-80.

AMERICAN Dental Association. **Report of the Council of Scientic Affairs**. Expert panel recommendations: dental management of patients on oral bisphophonate therapy. June 2006.

ANBINDER, A. L.; CARVALHO, Y. R.; ROCHA, R. F. Os bifosfonatos e a Odontologia. **Rev. ABO nac**. v. 14, n. 6, p.373-379, dez. 2006-jan. 2007.
BRASIL. Osteoporose. Saúde e Economia. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Ano I, agosto, 2009.

CARTSOS, V. M. et al Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes. A medical claims study of 714,217 people. **J. Am. Dent. Assoc.,** Chicago, v. 139, n. 1, p. 23-30, Jan. 2008.

CARVALHO, A. et al. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. **Acta. Med. Port.,** Lisboa, v. 21, n. 5, p. 505-510, set./out. 2008.

CARVALHO, P. S. P. et al. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. RFO, Passo Fundo, v. 15, n. 2, p. 183-189, maio/ago. 2010

COLELLA, G.; CAMPISI, G.; FUSCO, V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update**. J. Oral Maxillofac. Surg**., Philadelphia, v. 67, n. 12, p. 2698-2699, Dec. 2009.

DORE, F. et al. Bone scintigraphy and SPECT/CT of b isphosphonate - induced osteonecrosis of the jaw. **J. Nucl. Med**. New York, v. 50, n. 1, p. 30-35, Jan. 2009.

EDWARDS, B. J. et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. **J. Am. Dent. Assoc.,** Chicago, v. 139, n. 12, p. 1674-1677, Dec. 2008.

FERNANDES JR, R. C. et al. Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 4, n. 1, 2014, p. 76-93.

FERREIRA JR, C. D. et al. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. **Revista Brasileira de Periodontia**, Belo Horizonte- MG, v. 17, n. 4, p. 24-30, dez. 2007.

FICARRA, G. et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history os bisphosphonates treatment. **J Clin Periodontol** 2005; 32:1123-1128.

FILLEUL, O.; CROMPOT, E.; SAUSSEZ, S. **Bisphosphonateinduced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases**. J Cancer Res Clin Oncol. 136(8):1117- 24, 2010.

GOIATO et al., Revista de iniciação científica da Universidade do Vale do Rio Verde, três corações, V 4, n. 1, 20220

GREENSBERG, M. S. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Med Pral Pathol. **Oral Radiol Endod.** 2004, v. 98, n. 259-260.

KWAK, H. B. et al. Risedronate directly inhibits osteoclast differentiation and inflammatory bone loss. **Biol. Pharm. Bull**., Tokyo, v. 32, n. 7, p. 1193-1198, July 2009.

LUCIANO D., **Revista Implante News**, V 7, n. 3, 2010

MARX, R. E. et al. Bisphophonate-induced boné (osteonecrosis / osteopopetrosis) of the jaws: Risk factors recognition, prevention and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, 2005, v. 63, n. 11, p. 1567-1575.

MARX, R. E. **Pamidronato (Aredia) e Zoledronato (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic**. J. oral Maxillofac. Surg. v. 61, p. 1115-7, 2003.

MEIRA, H. C. et al. Mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate use after implant placement: Case report**. Dental Press Implantol**. 2013 Apr-June, v. 7, n. 2, p. 107-114. Disponível em: http://www.dentalpress.com.br/portal/osteonecrose-de-mandibula-associada-ao-uso-de-bisfosfonato-apos-instalacao-de-implantes-relato-de-caso/

MIGLIORATI CA, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc**. 2006, v. 136, n. 12, p. 1658-1668.

MIGLIORATI, C. A. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos. Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral, JADA, v. 6, n. 3, p. 5-6. 2006.

MIGLIORATI, C. A.; MADRID, C. The interface between oral and systemic health: the need for more collaboration. **Clin Microbiol Infect,** 2007, v. 13, (Suppl.4), p. 11-16.
NÁDIA, N. S. T.; GEANE, M. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia - revisão de literatura. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 40, n. 4, dez. 2011.

NOBRE, D. et al. Patogênese da osteonecrose dos ossos maxilares induzida por bifosfonatos: o que se sabe atualmente? *Revista Brasileira de Medicina, Rio de Janeiro, V 69 N 11, Nov 2012.*

NOVAES, A. C. Bifosfonatos: quais as opções? **Revista Periodontia.** v. 17, n. 3, p. 24-30. 2014. Disponível em: http://www.osteoprotecao.com.br/ed_bifosfonatos.php.
NUNES, V. Uso de bifosfonatos em pacientes com câncer e sua associação com osteonecrose dos ossos maxilares: uma revisão de literatura. **Sociedade Brasileira de Periodontia**, v. 20, n. 3, p. 20-27, 2010.

Paz FJS, Paiva THS, Barbosa KGN. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. ClipeOdonto 2014; 6(1):59-68.

PEÇANHA, M. M.; CARVALHO, B. M. de; PONTUAL, M. A. B. Osteonecrose mandibular e maxilar em pacientes que fazem uso de bifosfonatos. **Implant. News.** V. 5, n. 6, p. 691-696, nov.-dez. 2008.

PEDROSA, C. M. M. F. Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos. 2010. 14f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade do Porto, Porto, 2010.

REVISTA CRO/CE, EDIÇÃO ESPECIAL, página 23, 2017

RIPAMONTI C. I. et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental pr eventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. **Ann. Oncol., Dordrecht**, v. 20, n. 1, p. 137-145, Jan. 2009.

RIZZOLI, R. et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. **Bone,** New York, v. 42, n. 5, p. 841-847, May 2008.

RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**. 2004; v. 62, p. 527-534.

Ruggiero, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg** 62:527, 2004.

SAMPAIO F. C.; VELOSO, H. H. P.; BARBOSA, D. N. B. Mecanismos de ação dos bifosfonatos e sua influência no prognóstico do tratamento endodôntico. **Rev. Fac. Odontol.** Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr., 2010.

SCARPA, L. C. et al. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde,** 2010, v. 12, n. 1, p. 86-92.
SHINODA, H. et al. Pharmacological topics of bone metabolism: a novel bisphosphonate for the treatment of periodontitis. **J. Pharmacol. Sci.,** Tokyo, v. 106, n. 4, p. 555-558, Apr.2008.

SILVA, C. E. R.; PACCA, S. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos**. Instituto do Sorriso**, 2008. Disponível em: http://www.institutodosorriso.com.br/?cont=osteonecrose_bisfosfonatos
the physician needs to know: practical considerations. **Dis. Mon.,**

TOUSSAINT, N. D. et al. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol**., Gainesville, v. 4, n. 1, p. 221- 233, Jan. 2009.

WEINSTEIN, R. S. et al. Giant Osteoclast Formation and Long-Term Oral Bisphosphonate Therapy. **N. Engl. J. Med**., Boston, v. 360, n. 1, p. 53-62, Jan. 2009.