



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS VIII – PROFESSORA MARIA DA PENHA - ARARUNA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA**

YOUSEPH FERNANDES DE SOUSA

**USO DOS BIFOSFONATOS E A OSTEONECROSE DOS MAXILARES: REVISÃO
DE LITERATURA**

**ARARUNA
2017**

YOUSEPH FERNANDES DE SOUSA

**USO DOS BIFOSFONATOS E A OSTEONECROSE DOS
MAXILARES: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba PB-Campus VIII como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof.Amanda Lucio Do Ó
Silva

**ARARUNA
2017**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S725u Sousa, Youseph Fernandes de.
Uso dos bifosfonatos e a osteonecrose dos maxilares
[manuscrito] : revisão de literatura / Youseph Fernandes de
Sousa. - 2017.
42 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de
Ciências, Tecnologia e Saúde, 2017.

"Orientação : Profa. Dra. Amanda Lucio do Ó Silva,
Coordenação do Curso de Odontologia - CCTS."

1. Osteonecrose. 2. Doença óssea. 3. Bifosfonato.

21. ed. CDD 617.522


YOUSEPH FERNANDES DE SOUSA

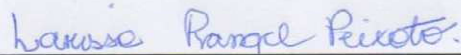
**USO DOS BIFOSFONATOS E A OSTEONECROSE DOS
MAXILARES: REVISÃO DE LITERATURA**

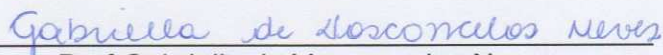
Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba PB-Campus VIII como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Odontologia.

Aprovada em: 15/12/2017.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Amanda Lucio Do Ó Silva (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof Me Larissa Rangel Peixoto
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof Gabriella de Vasconcelos Neves
Universidade Estadua da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Rejane Fernandes e meu pai José Francisco por todo o suporte financeiro e psicológico que foi fundamental para o meu desenvolvimento acadêmico.

À minha esposa Maisa Brito, por toda ajuda e compreensão nas atividades acadêmicas.

À minha professora, amiga e orientadora Amanda Lúcio pelo acompanhamento e orientação do meu trabalho de conclusão de curso.

Aos professores amigos que contribuíram com o meu conhecimento e habilidade clínica.

Aos meus tios, avós e avôs (*in memoriam*), embora fisicamente ausente, sentia sua presença ao meu lado, dando-me força.

Aos funcionários da UEPB, pela presteza e assistência quando nos foi necessário.

Aos meus amigos e colegas de turma pela amizade e apoio material.

RESUMO

Os Bifosfonatos são medicações utilizadas no tratamento de doenças esqueléticas e cânceres. Os pacientes que fazem uso dos bifosfonatos estão propensos a desenvolver osteonecrose na maxila e/ou mandíbula, principalmente quando são submetidos a intervenções cirúrgicas. As causas da osteonecrose provêm de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de bifosfonatos. Fatores sistêmicos como diabetes mellitus, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticosteróides também parecem ter relação com a manifestação da osteonecrose. Os pacientes que estiverem sendo medicados com essas drogas deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e aos demais fatores predisponentes como tempo, dose, potência do fármaco e a necessidade de futuros tratamentos cirúrgicos. O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a osteonecrose dos maxilares por Bifosfonato na odontologia, usando artigos de revisão de literatura, ensaios clínicos, relatos e série de casos de livre acesso da base de dados do Scielo e Pub Med, nos anos entre 2005 a 2017 com idiomas em português, inglês e chinês. Com isso, este trabalho poderá contribuir para conscientizar o cirurgião-dentista e os profissionais da saúde, para que possam prevenir, tratar e diminuir os casos de osteonecrose associadas aos Bifosfonatos.

Palavras-chave: Osteonecrose. Cirurgia. Bifosfonato.

ABSTRACT

Bisphosphonates are medications used in the treatment of skeletal diseases and cancers. Patients who use bisphosphonates are prone to develop osteonecrosis in the maxilla and / or mandible, especially when undergoing surgical interventions. The causes of osteonecrosis come from a complex interaction between bone metabolism, local trauma, infection, hypovascularisation and the use of bisphosphonates. Systemic factors such as diabetes mellitus, immunosuppression, use of other concomitant medications such as chemotherapeutic agents and corticosteroids also seem to be related to the manifestation of osteonecrosis. Patients being treated with these drugs should be monitored for oral hygiene and other predisposing factors such as time, dose, drug potency and the need for future surgical treatments. The objective of the present study is to review the literature on osteonecrosis of the jaws by bisphosphonate in dentistry, using literature review articles, clinical trials, reports and a series of free access cases from the Scielo and Pub Med database, in years between 2005 and 2017 with languages in Portuguese, English and Chinese. Thus, this work may contribute to the awareness of the dental surgeon and health professionals so that they can prevent, treat and reduce cases of osteonecrosis associated with bisphosphonates.

Keywords: Osteonecrosis. Surgery. Bisphosphonate.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELA/QUADRO	TÍTULO	PÁGINA
Tabela 1	A correlação dos bifosfonatos, suas cadeias e potências anti-reabsortivas em modelos <i>in vivo</i>	14
Tabela 2	Bifosfonatos disponíveis no mercado brasileiro	17
Quadro 3	Comparativo de um levantamento de relatos de casos clínicos	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	American Association of oral and Maxillofacial Surgeons – Associação Americana de Cirurgiões orais e Maxilofaciais
ONM	Osteonecrose dos maxilares
ON	Osteonecrose
OP	Osteoporose
IV	Via intravenosa
VO	Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 BIFOSFONATOS.....	12
2.1.1 Histórico.....	12
2.1.2 Conceito.....	12
2.1.3 Estrutura química.....	13
2.1.4 Classificação.....	14
2.1.5 Mecanismo de ação.....	15
2.1.6 Posologia.....	17
2.1.7 Indicações de tratamento.....	18
2.1.8 Efeitos adversos.....	18
2.2 OSTEONECROSE.....	19
2.2.1 Histórico.....	19
2.2.2 Etiologia.....	19
2.2.3 Conceito.....	20
2.2.4 Fatores de risco.....	20
2.2.5 Classificação.....	21
2.2.6 Indicação de tratamento.....	22
2.3 ABORDAGEM NA CIRURGIA ODONTOLÓGICA.....	23
2.3.1 Abordagem em clínica.....	23
2.3.2 Abordagem em exodontia.....	23
2.3.3 Abordagem no tratamento com implantes.....	23
2.3.4 Abordagem em fraturas bucomaxilofaciais.....	24
2.3.5 Abordagem no tratamento endodôntico.....	24
2.3.6 Abordagem no tratamento ortodôntico.....	25
2.3.7 Abordagem no tratamento periodontal.....	25
3 METODOLOGIA	32
4 DISCUSSÃO	33
5 CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

Os Bifosfonatos são medicamentos utilizados desde a década de 90 para o tratamento de doenças esqueléticas como: osteoporose, doença de Paget, Mieloma Múltiplo, metástase óssea causada por câncer de mama e próstata, dentre outras patologias. O mecanismo de ação é a inibição da reabsorção óssea, especialmente em doenças osteolíticas que não possuam tratamento. Estes medicamentos acumulam-se por longo período dentro da matriz do osso, e por isso, dependendo da duração, tratamento e tipo prescrito, podem manter-se por anos no organismo. Suas alterações são de acordo com a relação “tempo-dose” à longo prazo, a incapacidade dos osteoclastos na reabsorção óssea faz com que os osteoblastos e os osteócitos sofram apoptose, deixando uma matriz acelular no osso. A consequência disso é a degeneração dos capilares, hipovascularização e a alta susceptibilidade de fraturas (COELHO, et al, 2010, MITSIMPONAS et al, 2014).

Tem sido proposto que os ossos da maxila e da mandíbula possuem alta suscetibilidade à osteonecrose por diversos fatores. Primeiramente, os bifosfonatos se acumulam quase exclusivamente em locais esqueléticos que possuem alta atividade de remodelação óssea, como a maxila e mandíbula. A segunda hipótese explica que a mucosa oral fina pode ser facilmente traumatizada durante procedimentos cirúrgicos, permitindo o desenvolvimento da osteonecrose. Os bifosfonatos administrados por via parenteral parecem aumentar a susceptibilidade à osteonecrose em relação aos administrados por via oral. O maior fator de risco é a potência do fármaco, sendo o zoledronato mais potente que o pamidronato. Os pacientes que estiverem sendo medicados com essas drogas deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e aos demais fatores predisponentes como tempo, dose, potência do fármaco e a necessidade de futuros tratamentos cirúrgicos (SCARPA, et al, 2010).

Esta revisão de literatura tem como objetivo estudar a relação da osteonecrose causada pelo uso de Bifosfonato, suas complicações e implicações clínicas na odontologia.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 BIFOSFONATOS

2.1.1 Histórico

A síntese pioneira dos bisfosfonatos ocorreu em 1865 na Alemanha por Menschutkin. As suas primeiras utilizações foram para propósitos industriais, como anticorrosivos, emolientes, anti-sedimentação e como um aditivo para limpar canos de água e óleo e prevenir a formação do carbonato de cálcio. (GRAHAM, et al,1973; RODD, 2001).

Na década de 60, o suíço Fleisch e seus colegas notaram que o pirofosfato e os polifosfatos levavam cristais de fosfato para o cálcio impedindo a formação de cristais e dissolução *in vitro*. Mais tarde, eles mostraram que o pirofosfato inibia a calcificação, mas se tornavam incapazes de inibir a calcificação em experimentos *in vivo*, quando administrados por via oral, devido a sua degradação no trato gastrointestinal. Sua descoberta o tornava apto a propor que este componente poderia ser um regulador biológico da calcificação e descalcificação. Somente na década de 90, as pesquisas comprovaram que os bifosfonatos eram efetivos no controle da formação e dissolução do fosfato de cálcio, bem como na mineralização e reabsorção óssea, iniciando assim sua utilização terapêutica até os dias atuais (GRAHAM, et al,1973; RODD, 2001; CARVALHO et al, 2008; CONSOLARO, 2008).

2.1.2 Conceito

Os bisfosfonatos são substâncias químicas sintéticas, análogos químicos da substância endógena, denominada ácido pirofosfórico, que no organismo é encontrado como pirofosfato, um produto normal do metabolismo humano e inibidor natural da reabsorção óssea (BAMIAS et al, 2007; CARTER et al, 2005).

Os bifosfonatos são medicamentos utilizados no tratamento de doenças esqueléticas, como o Mieloma Múltiplo, metástase óssea causada por câncer de mama e próstata, doença de Paget, para a prevenção da osteoporose, dentre outras patologias. No entanto esses pacientes que fazem uso dos bifosfonatos estão propensos a desenvolver osteonecrose na maxila e/ou mandíbula, principalmente

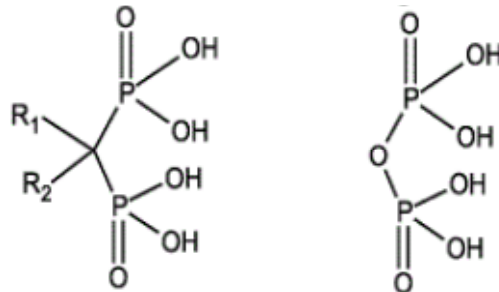
quando são submetidos a extrações dentárias, cirurgias invasivas ou em casos de infecção secundária e traumatismos (NUNES et al, 2010).

2.1.3 Estrutura química

Os Bisfosfonatos sofreram algumas modificações estruturais na qual um átomo de carbono substituiu o átomo central de oxigênio e deu origem a diferentes gerações de bisfosfonatos com distintos níveis de atividade e que agem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos. (NASE e SUZUKI, 2006; GEGLER et al, 2006; FERNANDES et al, 2005; VASCONCELOS et al, 2004).

Na figura 1 pode-se observar essa modificação, que fez com que os bisfosfonatos se tornassem mais resistentes à degradação enzimática, e possuíssem uma meia-vida biológica maior, suficiente para influenciar o metabolismo ósseo e se tornar um potente inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos (VASCONCELOS et al, 2004; FERNANDES et al, 2005).

Estrutura química dos ácidos bifosfônico e pirofosfônico:



A estrutura química desse medicamento apresenta dois grupamentos fosfatos ligados covalentemente a um carbono central com duas cadeias, R1 e R2. A primeira cadeia R1 (curta) é responsável pelas propriedades farmacocinéticas dos Bisfosfonatos, porém, a segunda cadeia R2 (longa) determina a potência anti-reabsorvida e o mecanismo de ação farmacológica (BRAUN e LACONO, 2005). O tipo de estrutura dos bifosfonatos confere capacidade de ligação de íons metálicos bivalentes, tal como o Ca^{2+} . Após sua administração, os bifosfonatos são rapidamente absorvidos pela hidroxiapatita, nas superfícies minerais ósseas, permanecendo pouco tempo na circulação sanguínea. No tecido ósseo, os osteoclastos são células-alvo importantes e estes fármacos são de relevância clínica

no tratamento de doenças, onde há uma excessiva atividade osteoclástica (COELHO; GOMES E FERNANDES, 2010).

Portanto devido a essa diferença de potência entre os medicamentos, as doses são também diferentes. O medicamento deve ser ingerido trinta minutos antes da refeição, devido aos alimentos diminuírem a absorção do fármaco. (FERNANDES et al, 2005).

Diferentes substituintes ligados ao carbono central dão características únicas para cada fármaco (FERNANDES et al, 2005; FERREIRA et al, 2007).

Correlação dos bifosfonatos, suas cadeias e potências anti-reabsortivas em modelos *in vivo*:

Bisfosfonato	R1	R2	Potência
Clodronato	Cl	Cl	-10
Etidronato	OH	CH ₃	-1
Pamidronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	-100
Alendronato	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	>100-<1000
Neridronato	OH	(CH ₂) ₅ NH ₂	-100
Olpadronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	>100-<1000
Ibandronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃	>1000-<10000
Risedronato	OH	CH ₂ -3-piridina	>1000-<10000
Zoledronato	OH	CH ₂ -imidazol	>10000

*Fonte: Fernandes, C. et al., 2005.

2.1.4 Classificação

Esses medicamentos podem ser divididos em dois subgrupos dependendo da presença ou não de nitrogênio e são denominados de aminados e não aminados. (Gridelli, 2007). Os bisfosfonatos do grupo não aminados ou não nitrogenados são aqueles cuja formulação não apresenta amina, sendo o etidronato representante desta categoria e os bisfosfonatos aminados ou nitrogenados, são aqueles que contêm grupo amina em sua formulação, são altamente potentes, sendo eles o

alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato e pamidronato (FERNANDES et al, 2005; WOO et al, 2006; BARNI et al, 2006).

Em relação à geração, os bisfosfonatos possuem três tipos de gerações, a primeira geração compreende os não-aminobisfosfonatos e inclui o etidronato, a segunda compreende os aminobisfosfonatos, como o clodronato, o alendronato e o pamidronato, e a terceira geração compreende os aminobisfosfonatos que possuem uma cadeia cíclica, sendo seus representantes o risedronato e o zoledronato. As propriedades anti-reabsortivas dos bisfosfonatos aumentam, aproximadamente, dez vezes entre as gerações da droga (GEGLER et al, 2006).

2.1.5 Mecanismo de ação

Esses fármacos são poucos lipofílicos, ou seja, são fracamente adsorvidos pelo trato gastrointestinal. Em geral, desaparecem rapidamente do plasma, sendo metade capturado pelos tecidos ósseos, acumulando-se em locais de mineralização óssea, permanecendo nestes sítios por meses ou anos, até ocorrer à reabsorção, e o restante excretado pelos rins, sem sofrer modificações (GEGLER et al, 2006; VASCONCELOS et al, 2004; FERNANDES et al, 2005; WOO et al, 2006).

O tecido ósseo humano é constituído por três tipos de células: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos formam os ossos por deposição de materiais protéicos na matriz, levando à mineralização. A função dos osteoclastos é a reabsorção óssea. Essas células destroem a matriz sempre que o osso precisa ser remodelado. O terceiro tipo de células são os osteócitos que são encontrados em profundos locais das fibras protéicas da matriz óssea estando envolvidos na homeostase do cálcio plasmático (FERNANDES et al, 2005).

Os mecanismos pelos quais os bisfosfonatos atuam na reabsorção óssea fazem com que haja a inibição da formação e/ou recrutamento dos osteoclastos a partir de células imaturas, inibindo as atividades dos osteoclastos maduros e/ou indução para a apoptose (CARTER et al, 2005, VASCONCELOS et al, 2004, ALMAZROOA e WOO, 2009).

Os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos, além de estimularem a atividade osteoblástica. Com o decréscimo da atividade osteoclástica, ocorre inibição da liberação de fatores de crescimento como

TGF- β e IGF-I e de outros peptídeos da matriz óssea. Inibição semelhante ocorre sobre as células endoteliais. Células tratadas com bisfosfonatos tiveram decréscimo da proliferação e aumento da taxa de apoptose, diminuição da formação de tubos capilares e conseqüente redução do número de vasos sanguíneos e posterior a diminuição do suprimento sanguíneo (CARTER et al, 2005; MEOHAS et al, 2005; GEGLER et al, 2006).

O suprimento de sangue fica comprometido tanto na maxila e da mandíbula, juntamente com a remodelação óssea alterada após a exposição em longo prazo com os Bifosfonatos. Acredita-se que a vascularização limitada da mandíbula, bem como a sua remodelação freqüente devido à mastigação, pode explicar esta maior incidência de osteonecrose na mandíbula (REISS e SULTAN, 2015).

Os bisfosfonatos acumulam-se em sítios de atividade na formação óssea, tornando os mais resistentes a dissolução pelos osteoclastos. Os bisfosfonatos são drogas de grande afinidade pelos cristais de hidroxiapatita, portanto, facilmente incorporados à estrutura óssea corpórea. Sabe-se que cerca de 50% da dose administrada desta droga acumula-se em locais de mineralização óssea, permanecendo ali por meses e anos, até que ocorra a reabsorção. (BAMIAS et al, 2007; FERNANDES et al, 2005; WOO et al, 2006)

Os bisfosfonatos também possuem efeito em outras células além dos osteoclastos, incluindo as células tumorais. Foram feitos estudos que revelaram que os bisfosfonatos possuem efeitos antineoplásico em diferentes tipos de neoplasias e que os mecanismos de ação destas drogas também podem ser diversos. Análises in vitro, indicam ação citostática, podendo agir induzindo apoptose nas células tumorais, inibindo a proliferação celular, inibindo a adesão de células tumorais a matriz extracelular e a invasividade celular ou as metástases ósseas, interferindo no processo metastático, tendo assim um efeito anti-proliferativo direto, porém as evidências in vivo estão sendo demonstradas em menor escala (VASCONCELOS et al, 2004; FARIAS, 2005; WOO et al, 2006; MERIGO et al, 2006).

Os mecanismos exatos dos bisfosfonatos que promovem a inibição dos osteoclastos, assim como inibem a adesão de células tumorais à matriz óssea permanecem desconhecidos (CARNEIRO et al, 2006).

2.1.6 Posologia

Atualmente duas vias de administração são utilizadas quando se trata da terapia com uso dos Bifosfonatos, podendo ser oral ou intravenosa, sendo a via intravenosa mais usada, em torno de 90% dos pacientes utilizam esta via. (MCCLUNG, 2006).

O alendronato, residronato e o ibandronato são os Bifosfonatos nitrogenados mais utilizados via oral (VO), sendo o pamidronato e o zoledronato utilizados via intravenosa (IV) (MIGLIORATTI, et al, 2005).

O zoledronato possui um efeito anti-reabsortiva de cerca de 100 a 1000 vezes mais intensa quando comparado com o pamidronato, alendronato, risedronato, clodronato ou etidronato (ROSEN et al, 2001; VICENZI et al, 2005)

Os bisfosfonatos VO sofrem pouca absorção, sendo esta afetada pela alimentação, particularmente pelo leite, na qual ainda pode se relatar maiores efeitos adversos gastrointestinais (GEGLER et al, 2006; WOO et al, 2006).

Os bisfosfonatos IV têm demonstrado uma biodisponibilidade satisfatória, induzindo menores efeitos adversos gastrointestinais, resultando assim em um melhor tratamento (WOO et al, 2006).

Diante das diferenças de potência entre os fármacos, as doses são também diferentes. O medicamento deve ser ingerido por VO trinta minutos antes da refeição, devido aos alimentos diminuírem a absorção do fármaco (FERNANDES et al, 2005).

Bifosfonatos disponíveis no mercado brasileiro:

CARACTERÍSTICA DOS BISFOSFONATOS DISPONÍVEIS NO BRASIL*				
Nome Genérico	Nome Comercial	Nitrogenado	Potência**	Via
Etidronato	Didronel	Não	1x	EV
Tiludronato	Skelid	Não	10x	VO
Clodronato	Bonefos	Não	10x	EV/VO
Pamidronato	Aredia	Sim	100x	EV
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteonan Osteotrat Bonalen Endromax Minusorb	Sim	500x	VO
Ibandronato	Bondronat Boniva	Sim	1.000x	EV/VO
Risedronato	Actonel	Sim	2.000x	VO
Zoledronato	Zometa	Sim	10.000x	EV

Fonte: Ferreira Junior CD, et al. 2007.

*liberados pela FDA ** potencia quando comparado ao etidronato tendo como referencia o 1º elemento.

2.1.7 Indicações de tratamento

Diante o avanço do tratamento com a utilização dos Bifosfonatos, houve um aumento significativo na sua indicação, sendo os mais potentes mais preferidos e utilizados (BAMIAS et al, 2007).

Os bisfosfonatos têm sido disponibilizados por décadas e é prescrito em condições que haja alguma disfunção óssea ou em alguns casos de metástase óssea por neoplasias. São amplamente empregados no tratamento de câncer de mama e próstata, em tratamentos de hipercalemia induzida por tumor, tratamento da dor óssea, redução de complicações esqueléticas em pacientes com metástases ósseas ou Mieloma Múltiplo, tratamento da doença de Paget óssea, tratamento da osteoporose pós menopausa, alívio dos sintomas da osteogênese imperfeita, prevenção da perda óssea causada por tratamento com glicocorticóides, aumento da densidade óssea na fibrodiasplasia, artrite reumatóide, disfunções renais e inibição do crescimento de parasitas (RODD, 2001; GEGLER et al, 2006; FRESCO et al, 2006; FERNANDES et al, 2005; CARTER et al, 2005; VASCONCELOS et al, 2004; GNANT et al, 2007).

O uso de bisfosfonatos é restrito na faixa etária infantil devido à sua ação ainda não totalmente estabelecida no crescimento esquelético. Entretanto, alguns estudos avaliaram a eficácia dos bisfosfonatos em crianças com osteogênese imperfeita, osteoporose juvenil idiopática e osteoporose secundária. Recomenda-se que o uso de bisfosfonato em crianças seja de uso restrito a centros especializados. O tratamento pode ser favorável em crianças com histórico de fragilidade óssea ou presença de fraturas, porém seus efeitos em longo prazo ainda são desconhecidos (SILVA et al, 2010).

2.1.8 Efeitos adversos

Segundo Wyngaert et al, 2006, os efeitos adversos associados ao uso dos Bifosfonatos são infreqüentes.

Markiewicz et al, 2006, relatam uma relação específica entre os pacientes que realizaram exodontias com a presença de osteonecrose nos maxilares.

Os efeitos adversos mais conhecidos dos bisfosfonatos, não relacionados com necrose óssea, incluem também, segundo Fresco et al, 2006, distúrbios gastrintestinais, que podem variar de náuseas e dores abdominais graves como úlcera péptica, a quadros de esofagite erosivas e, ocasionalmente ainda, distúrbios de paladar, segundo Dimopoulos et al, 2006.

Woo et al, 2006, relatam que os bisfosfonatos orais podem causar lesões em mucosa oral, provavelmente devido a seu contato com a mucosa durante a ingestão.

2.2 OSTEONECROSE

2.2.1 Histórico

O primeiro relato de osteonecrose ocorreu em 2003, cujas cirurgias maxilofaciais relataram exposições ósseas necróticas em pacientes tratados com tratamento endovenoso de bifosfonatos (MEHROTRA e RUGGIERO, 2006; WUTZL et al, 2008).

Segundo Carvalho et al, 2008, em 2004 a Novartis®, laboratório farmacêutico responsável pela fabricação do pamidronato (Aredia®) e ácido zoleidrônico (Zometa®), um dos bifosfonatos mais comercializados, notificou aos profissionais, alertando sobre o quadro e em 2006 publicou uma atualização de dados sobre o quadro, envolvendo todos os bisfosfonatos, onde apresentavam recomendações em prevenção, diagnóstico e tratamento.

2.2.2 Etiologia

Múltiplas etiologias estão associadas à osteonecrose dos maxilares, segundo Almazrooa e Woo 2009 podemos citar além do uso de bisfosfonatos, a infecção, o trauma e outras etiologias, sendo ainda citada na literatura, a associação como os protocolos de quimioterapia por Merigo et al, 2006 e também hipovascularização óssea por (FERREIRA et al, 2007).

McClung, 2006, sugere que os profissionais devem obter uma história da doença minuciosa quando da avaliação de quadros de osteonecrose, para sua diferenciação, devido à osteonecrose poder ser originada por diversos fatores.

Woo et al, 2006, relatam que outros agentes químicos, tais como: corticosteróides, glicocorticóides, agentes antigênicos e o cigarro, vêm sendo associados como fatores de risco adicional ao desenvolvimento da osteonecrose nos maxilares.

2.2.3 Conceito

A osteonecrose é um grave efeito colateral secundário, uma doença avascular dos maxilares resultante de necrose óssea da área afetada e exposição ao meio bucal, que tem sido associada ao uso de bisfosfonatos (GEGLER et al, 2006).

2.2.4 Fatores de risco

Segundo Fresco et al, 2006, e Rincón et al, 2007, os fatores de risco mais predisponentes à osteonecrose são o tipo e dose do bifosfonato utilizado, história prévia de trauma associado, cirurgias orais e infecções orais. Como também fizeram um estudo envolvendo uma larga escala de pacientes mostraram que a maioria iniciou por uma extração dentária.

Segundo Carvalho et al, 2008, a incapacidade do osso hipovascularizado e hipodinâmico de ter reparação e remodelação óssea decorrentes de stress fisiológico, trauma iatrogênico, procedimentos cirúrgicos e infecções dentárias tem contribuído como fatores locais.

A osteonecrose é relativamente comum na mandíbula, média de 65%, onde pode estar relacionado a particularidades como a microbiota oral, a maior variação da densidade óssea da mandíbula, o que poderia interferir na microcirculação. Outro fator contribuinte seria a dificuldade de cicatrização por parte da vascularização da mandíbula através de artérias terminais, já que a hipóxia tecidual inibe a síntese de colágeno, a proliferação fibroblástica e o estímulo à vascularização (GNANT et al, 2007; Sousa, 2008).

A osteonecrose é mais prevalente em mulheres, devido ao alto índice de câncer de mama, uma vez que este fármaco é bastante utilizado na prevenção de metástases ósseas, fazendo com que dessa forma contribua para a alta incidência de osteonecrose em mulheres (REISS e SULTAN, 2015).

Segundo Khamaisi et al, 2008, citado por Carvalho et al, 2008 a existência de fatores sistêmicos, como Diabetes Mellitus e doença vascular periférica, podem ser predisponentes ao risco de desenvolver osteonecrose quando em associação a bisfosfonatos.

A verdadeira incidência de osteonecrose dos maxilares é desconhecida e tem sido estimada em aproximadamente 0,7 por 100.000 pessoas por ano (BAMIAS et al, 2007).

2.2.5 Classificação

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), o quadro de osteonecrose apresenta as seguintes características: prévio ou contínuo tratamento com bifosfonatos, osso necrótico exposto por mais de oito semanas, sem histórias de radioterapia envolvendo o complexo maxilofacial.

Woo et al, 2006, relatam que o diagnóstico da osteonecrose é eminentemente clínico evidenciado por sinais e sintomas. E relata também que diante de achados radiográficos alguns investigadores notam mudanças sutis, tais como espessamento do ligamento periodontal, que é um achado indistinguível da doença periodontal crônica, um fator de predisposição para a osteonecrose.

Os sinais e sintomas achados na maioria dos pacientes são dor intensa nos maxilares, área necrótica óssea exposta, de coloração branco-amarelada, com bordas irregulares, que usualmente se desenvolveu do sítio de extração, ainda sendo relatadas úlceras teciduais dolorosas, nas margens da exposição óssea, presença de coleção purulenta, previamente a exposição necrótica, edema regional e fístulas extra orais. E os dentes que estão localizados juntamente a osteonecrose apresentam mobilidade e queixa álgica intensa (FRESCO et al, 2006; BAMIAS et al, 2007; PEREIRA et al, 2009).

Mehrotra e Rugiero, 2006, consideraram que a chave para o manejo em osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos é a prevenção.

Segundo a AAOMS a osteonecrose dos maxilares podem ser classificada em três estágios de acordo com a manifestação de sinais e sintomas. Estágio 1: Osso necrótico exposto, em pacientes que apresentam quadro assintomático e não apresentam evidências de infecção. Estágio 2: Osso necrótico exposto, em pacientes que apresentam quadro sintomático e evidências de infecção. Estágio 3:

Osso necrótico exposto, em pacientes que apresentam quadro sintomático, infeccioso, associado a um ou mais quadros seguintes: fratura patológica, fistula extra oral e/ou osteólise, estendendo pela borda inferior da mandíbula/seio maxilar.

2.2.6 Indicação de tratamento

O tratamento da osteonecrose é variável e as múltiplas abordagens incluem o uso de analgésicos sistêmicos, debridamento cirúrgico, uso prolongado de antibióticos, oxigenioterapia hiperbárica e laserterapia com a presença de experiência limitada e controversa (MELO et al, 2005; MIGLIORATI et al, 2005).

Os pacientes que apresentam o estágio I da osteonecrose são tratados com uso de enxaguantes bucais antimicrobianos, como o digluconato de clorexidina 0,12%, além do acompanhamento clínico periódico de um a dois meses. No estágio II, recomenda-se o uso do enxaguante bucal antimicrobiano com terapia antibiótica, como penicilinas, analgésicos e debridamento superficial para aliviar a irritação do tecido mole e sequestrectomia. E, no estágio III, recomenda-se o debridamento e a sequestrotomia com a terapia antibiótica e analgésicos (ESCARPA et al, 2010).

A maioria dos microorganismos desta patologia apresentam sensibilidade a penicilina. Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxicilina e eritromicina vem sendo utilizadas com sucesso naqueles pacientes que apresentam contra indicação a penicilina. Em alguns casos em que os pacientes podem necessitar de uma antibioticoterapia de combinação, com efeito, potencializador como o ácido clavulânico (AAOMS, 2006).

Terapia hiperbárica não vem apresentando eficácia comprovada, além do acesso mais restrito e custo elevado dessa terapia (BAMIAS et al, 2005; ALMAZROOA e WOO, 2009; SEDGHIZADEH et al, 2008).

Segundo Carter et al, 2005, as intervenções cirúrgicas são contra indicadas por alguns autores, visto ter um grande potencial de apresentar uma exposição óssea ainda maior e perdas de seguimentos ósseos.

Sousa, 2008, relata que existem evidências de recorrências da necrose óssea, com exposição do tecido ao ambiente bucal em outras áreas de maxila e mandíbula, seis meses após intervenções cirúrgicas.

O tratamento da dor é o passo mais importante no manejo da osteonecrose, enfatizando a não extração dental caso paciente ainda dentado, pois esta poderia

promover futuras exposições ósseas, causando mais dor e sofrimento ao paciente. (CARTER et al, 2005).

2.3 ABORDAGEM ODONTOLÓGICA EM PACIENTES QUE FAZEM O USO DE BIFOSFONATOS

2.3.1 Abordagem clínica

Não há na literatura um tratamento terapêutico específico baseado em evidências, porém o profissional que atende pacientes em uso do Bifosfonato deve ter algumas recomendações como: conscientizar o paciente e sua família sobre higienização bucal; informar ao paciente o aparecimento de qualquer lesão oral e fazer o controle radiográfico. Caso haja necessidade de exodontias antes da terapia com Bifosfonatos, o recomendado é que se faça um mês antes do início do uso terapêutico se IV ou VO até no máximo seis primeiros meses de terapia. Fazer um exame criterioso em pacientes desdentados que fazem o uso de próteses dentárias totais, conferindo o ajuste, adaptação e de orientar a higienização da prótese, além da revisão de três em três meses (RINCÓN et al, 2007).

2.3.2 Abordagem na exodontia

Em caso de exodontia devem ser tomadas as seguintes recomendações execução menos traumática possível e sutura do alvéolo para facilitar a cicatrização. Não há evidências suficientes de que o uso do antibiótico é efetivo na prevenção de osteonecrose, seu uso é baseado no controle do risco da infecção. Segue se um protocolo de administração de Amoxicilina/Ácido clavulânico 875mg - 3 vezes ao dia ou Clindamicina 300 mg - 4 vezes ao dia, iniciando dois dias antes da extração, e durante dez dias após a extração, seguido de bochechos antissépticos de 0,12% clorexidina, duas vezes por dia por 15 dias. A possibilidade para suspender temporariamente o tratamento dos bisfosfonatos (2-3 meses antes do procedimento, até a cicatrização da lesão) (BAGÁN et al, 2007; ALMAZROOA e WOO, 2009).

2.3.3 Abordagem no tratamento com implantes

Segundo Serra et al, 2008, relata que a instalação de implantes dentários induz uma série de alterações metabólicas em torno do mesmo e a preparação do sítio cirúrgico com osteotomias aumenta o risco para o desenvolvimento de uma osteonecrose. Além da osteonecrose, o paciente poderá apresentar o comprometimento da osseointegração do implante.

Segundo Fernádes et al, 2009, a cirurgia para instalação de implantes previamente a terapia com Bifosfonatos deve ser realizado com cautela, pensando no risco benefício, se a terapia for IV apresentará um risco alto de osteonecrose, na tentativa de evita-la, pode-se dar preferência a terapias alternativas, como a via oral, e se a condição sistêmica for favorável, a cirurgia poderá ser realizada.

Aspenberg, 2009, sugere que a manutenção de implantes devem seguir com rigorosos acompanhamentos, incluindo métodos mecânicos para prevenir a peri-implantite, caso for instalado, devem evitar o método cirúrgico e administrar o método farmacológico.

2.3.4 Abordagem em fraturas bucomaxilofaciais

Segundo Guarniero et al, 2007, a literatura relata que os Bisfosfonatos atuam suprimindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos e que estudos recentes sugerem que eles poderiam beneficiar a consolidação de fraturas.

Com base na literatura e nos resultados dos estudos, pode-se inferir que ainda existem controvérsias sobre tal, já que vários autores falam sobre a inibição da consolidação óssea em pacientes em uso de bisfosfonatos em longo prazo, porém segundo Bagán et al, 2007 e Almazrooa e Woo 2009 em seus estudos semelhantes, com outras drogas, correlacionam melhora de propriedades estruturais em caso de fraturas.

2.3.5 Abordagem no tratamento endodôntico

De acordo com o estudo de Hsiao et al, 2009, onde avaliaram o reparo de periodontites apicais em pacientes que usam Bifosfonatos por via oral após terapia de canal radicular, concluiu-se que estes pacientes podem esperar um resultado satisfatório com evidências de reparo perirradicular após tratamento endodôntico.

Segundo a Associação Americana de Endodontia, os pacientes que fazem o uso do Bifosfonatos e necessitam de uma intervenção endodôntica, é recomendável que uma atenção especial para os fatores de risco para a doença e a realização do controle da cárie, procedimentos periodônticos conservadores e caso necessário o tratamento endodôntico.

Foi relatado que o tratamento endodôntico está relacionado à osteonecrose associada aos bifosfonatos em apenas 0,8% dos casos (MARX et al, 2005; HSIAO et al, 2009).

Avaliou-se a eficácia do etidronato como medicação intracanal nos canais radiculares de dentes de macaco avulsionados quanto à reabsorção radicular e a anquilose, comparando-o ao hidróxido de cálcio. Em geral, o uso de bifosfonatos resultou em um resultado inferior do que o cálcio hidróxido tanto em termos de reabsorção radicular como também de anquilose quando utilizado como medicação intracanal (THONG, 2009).

2.3.6 Abordagem no tratamento ortodôntico

Segundo Rinchuse et al, 2007, apud de Sousa et al, 2008 o impedimento da movimentação dentária em pacientes que fazem o uso de Bifosfonatos é devido a inibição da ação dos osteoclastos e osteoblastos na remodelação óssea e também perante a diminuição da microcirculação.

Com base nos estudos de Consolaro, 2008, não afirmam e nem revelam qualquer evidência de que a utilização dos Bifosfonatos contra-indicam o tratamento ortodôntico perante o tipo, da via de administração, tempo e a posologia dos Bifosfonatos. Com isso, a proposta seria deixar o paciente consciente das conseqüências que podem surgir diante da relação do Bifosfonato com o tratamento ortodôntico.

2.3.7 Abordagem no tratamento periodontal

Segundo MARTINS, et al, 2009, além das exodontias, próteses mal adaptadas e infecções periodontais podem causar osteonecrose nos maxilares.

De acordo com GOES, et al, 2011, afirmam com base nos resultados de suas pesquisas que os Bifosfonatos quando utilizados para o tratamento de doença periodontal, preveniu a reabsorção óssea alveolar, modulou a inflamação e reduziu a atividade dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, com uma consequente melhora dos parâmetros clínicos periodontais. Além da atividade anti-reabsortiva, os Bifosfonatos têm sido sugeridos como coadjuvantes farmacológicos na terapia periodontal básica em razão da sua atividade antiinflamatória, limitando o processo de destruição óssea e diminuindo o índice de sangramento gengival. Portanto, em pacientes com suspeita de osteonecrose a orientação é procurar um periodontista imediatamente para iniciar o tratamento adequado (RUGGIERO et al, 2009).

De acordo com Newlman et al, 2012, afirmam que embora alguns estudos tenham mostrado a preservação do osso com baixas doses de Bifosfonato, altas doses e o tempo prolongado possuem efeito neutro ou deletério na perda óssea causada pela periodontite.

Segue abaixo um quadro comparativo de um levantamento de casos clínicos disponíveis nas bases de dados e de livre acesso, publicados nos últimos anos:

ANO	SEXO	IDADE	LESÃO PRÉVIA/ETIOLOGIA	TIPO DE BIFOSFONATO	COMORBIDADE	TRATAMENTO	DESFECHO	LOCAL	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	TEMPO
2009	F	75	granuloma/extração dentaria	tamoxifen/pamidronato/zoledronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + cirurgico	Cura	maxila	Oral	28 meses
2005	F	46	extração dentaria	talidomida/pamidronato	Mieloma multiplo	Suspensão do bifosfonato + opióides	Ndn	mandibular	Endovenoso	60 meses
2010	F	48	extração dentaria	zolendronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + cirurgico	Cura	post.esq. mandibular	Endovenoso	24 meses
2011	M	74	extração dentaria	zolendronato	Câncer de prostata	Suspensão do bifosfonato + cirurgico	Recidiva de pontos com osteonecrose	Anterior Mandibular	Ndn	12 meses
2014	M	55	extração dentaria	pamidronato/talidomida	Mieloma multiplo	Suspensão do bifosfonato + cirurgico	Cura	anterior Mandibular	Endovenoso	48 meses

2006	F	55	extração dentaria	zolendronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + antibioticoterapia, por via oral, com clindamicina, bochechos com clorexidina e uso tópico de iodopovidona	Ndn	anterior maxila e post.esq. mandibular	Endovenoso	21 meses
2006	F	74	extração dentaria	zolendronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + antibioticoterapia com ciprofloxacina sistêmica e uso tópico de colutório à base de clorexidina	Ndn	Mandibular	Endovenoso	Ndn
2008	F	75	granuloma/extração dentaria	zolendronato/pamidronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + cirurgico	Cura	maxila direita	Ndn	28 meses
2008	F	69	extração dentaria	zolendronato	Transplante de medula	Suspensão do bifosfonato + cirurgico	Cura	mandibular	Ndn	9 meses
2008	F	57	extração dentaria	zolendronato	Carcinoma de mama	Suspensão do bifosfonato + cirurgico	Ndn	mandibula esquerda	Ndn	84 meses
2009	F	58	extração dentaria	zolendronato	Transplante de medula	Suspensão do bifosfonato + sessões de laser infravermelho de baixa intensidade por 2 meses + amoxicilina 500 mg de 8 em 8 horas por 10 dias + sequestrectomia por acesso submentual e alveoloplastia por acesso intraoral	Reparo osseo incompleto + recidiva do mieloma multiplo. Paciente foi a óbito;	ant. mandibular	Endovenoso	84 meses
2011	F	42	leucoplasia na maxila	Zoledronato	Carcinoma na mama	Suspensão do bifosfonato + debridamento cirurgico + enxaguante	melhora no caso da dor e halitose, porém sem regressão da lesão. Paciente foi a óbito;	maxila esquerda	Oral	48 meses

						bucal com digluconato de clorexidina				
2009	F	50	Ndn	zolendronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + extração dentária + oxigenação hiperbárica e antibioticoterapia	Cura	Ndn	Endovenoso	24 meses
2012	M	72	Ndn	zolendronato	Câncer de próstata	irrigação do local com clorexidina 0,12% + controle do biofilme + impossibilidade de parar com o uso de bifosfonato	Aumento da exposição óssea	Mandibular	Ndn	12 meses
2017	F	69	mobilidade dentária + secreção purulenta	Aledronato	Osteoporose + Diabetes + hipertensão arterial	Suspensão do bifosfonato + extração dentária + curetagem do tecido necrótico + enxerto ósseo + enxaguante com clorexidina 0,12%	Cura com regeneração óssea após 9 meses	maxilar direita	Oral	120 meses
2017	F	69	ndn	zolendronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + desbridamento mecânico, lavagem com peróxido de hidrogênio, iodopovidona, e 1% de gel de clorhexidina a) duas vezes por semana + irrigação com H2O2 em casa + ciprofloxacina (500 mg duas vezes por dia) + imipenem (1,5 g / dia) com base em um antibiograma + cervicotomy + lavagem brônquica	Aumento da exposição óssea + paciente foi a óbito	maxilar e mandibular	Ndn	Ndn

2017	F	83	extração dentaria	Aledronato+ Vit. D3	Osteoporose	Suspensão do bifosfonato + penicilina 500mg + clorexidina 0,2%+ tratamentos combinados de antibióticos orais iniciais e sequestrectomia +mudança do bifosfonato para ranelato de estrôncio	Cura	maxilar e mandibular	Ndn	Ndn
2016	M	65	ndn	ndn	Câncer de prostata	Suspensão do bifosfonato + cirurgico	Evoluiu para fistula e fratura mandibular+ óbito	Mandibular	Ndn	22 meses
2015	F	66	Trata. com implantes colocados 6 meses antes do uso com BFS	Zoledronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + cirurgico	Cura	Mandibular	Ndn	33 meses
2015	F	58	extração dentaria	zolendronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + ressecção da área necrótica combinada com longo prazo uso de clindamicina 300 mg três vezes ao dia e 0,12% lavagem bucal de clorexidina	Cura	Mandibular	Ndn	Ndn
2015	F	79	Trata. com implantes durante o uso de Bifosfonatos	zolendronato	Osteoporose	Suspensão do bifosfonato + cirurgia extensiva sob anestesia geral para remover todo o osso necrótico	Cura	Mandibular	Oral	5 mg (uma vez por ano, durante 36 meses)
2014	F	68	Abscesso mandi. Direito + extração dentaria	Aci. Ibandrônico	Osteoporose	Suspensão do bifosfonato + amoxicilina e ácido clavulânico (875 mg e 125 mg, respectivamente)+cirurgia e extração do	Cura	Mandibular	Endovenoso	150 mg mensal por 108 meses

						2º molar; obs: resistencia bacteriana, entao foi feito meropenem 2 g e metronidaz ol 500 mg por dia				
2015	M	83	ndn	zolendronato	Câncer de prostata	Suspensão do bifosfonato + sequestrect omia da reconstruçã o da mandíbula e da mucosa oral	Cura	Mandibu la	Endovenoso	84 meses
2014	F	75	extração dentaria antes do uso de Bifosfonatos	zolendronato	Câncer de mama	Suspensão do bifosfonato + (amoxicilin a oral + clavulanato 875/125 mg, 1 / 8h / 7d)+ as bordas dos ossos foram suavizadas + clorexidina 0,12%	Aumento da exposição ossea necrosada;	mandibul a	Endovenoso	4 mg mensal
2014	F	36	Uso de prótese	Risedronato/ acido zoledrônico	doença de Crohn diagnosticada em março de 2000, afetando o colon, intestino delgado e Estômago, bem como aphthous lesões orais no véstíbulo nos anos 2000 e 2001, doença fistula e extraintestinal manifestação com artralgia	Suspensão do bifosfonato + cirurgico + Ampicilina + Sulbactam + metronidaz ol 1,5 g / dia	Cura	mandibul a	Oral	36 meses
2013	F	49	ndn	zolendronato	Adenocarcinom a de pulmão em estagio IV	Suspensão do bifosfonato + cirurgico+ antibiotico+ analgésico;	Cura	Mandibu la	Endovenoso	9 meses
2011	F	76	Extração dentaria	zolendronato	Osteoporose	Suspensão do bifosfonato + sequestrect omia e desbridame nto + clorexidina 0,12%+ paracetomo	Cura	mandibul a	Endovenoso	5 mg por ano – ndn meses

						1 500mg 6/6horas+ amocilina 250 mg + suspensão do bifosfonato;				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fonte: elaborada pelo autor.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho de revisão de literatura a respeito da relação do uso dos Bifosfonatos e a osteonecrose dos ossos Maxilares. Para tal foram usadas as bases de dados Scielo, Pub Med usando as palavras chave: Cirurgia, bifosfonatos e osteonecrose. Foram coletados artigos de revisão de literatura, ensaios clínicos, relatos e séries de casos de livre acesso entre os anos de 2005 a 2017 nos idiomas em português, inglês e chinês.

4. DISCUSSÃO

Os efeitos adversos mais conhecidos dos bisfosfonatos não relacionados com a necrose óssea, incluem segundo Fresco et al, 2006, distúrbios gastrintestinais, que podem variar de náuseas a dores abdominais graves como úlcera péptica e também quadros de esofagite erosivas com distúrbios de paladar, segundo (DIMOPOULOS et al, 2006).

O conhecimento dos efeitos adversos de medicamentos tem fundamental importância na escolha das drogas a serem empregadas, pois o manejo de pacientes, sob terapia medicamentosa, pode ser dificultado pela ocorrência de reações adversas. Sendo, então indispensável o trabalho multidisciplinar no objetivo de evitar complicações devido a interações medicamentosas, ou prejuízos no tratamento devido a troca ou suspensão de medicamentos (GEGLER et al, 2006).

De acordo com Reiss e Sultan, 2015 e King, et al, 2008 relatam que existe uma forte prevalência do uso dos Bifosfonatos na população feminina, devido a doenças como a osteoporose pós-menopausa e metástase por câncer de mama.

Segundo Rincón, 2007 é recomendável que o paciente faça uma intervenção cirúrgica um mês antes do início do uso terapêutico seja IV ou VO até no máximo seis primeiros meses de terapia, mas diante do relato de caso clínico de Favia, 2015, onde apresentou uma paciente do gênero feminino, 66 anos, que foi submetida a um tratamento de câncer de mama e realizou um tratamento cirúrgico com implantes na região posterior da mandíbula, constatou, mesmo com seis meses antes de iniciar a terapia com Bifosfonato, a osteonecrose e o comprometimento da osseointegração.

Mehrotra et al, 2006 e Bagán et al, 2006, consideraram que a chave para o manejo em osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos é a prevenção.

Segundo Guarniero et al, 2007, a literatura relata que os Bisfosfonatos atuam suprimindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos e que estudos recentes sugerem que eles poderiam beneficiar a consolidação de fraturas, mas com base na literatura e nos resultados dos estudos, pode-se inferir que ainda existem controvérsias sobre tal, já que vários autores demonstraram haver inibição da consolidação óssea em pacientes em uso de bisfosfonatos em longo prazo, porém segundo Bagan et al., 2007 e Almazrooa, 2009 e Woo, 2009 em seus estudos semelhantes, com outras drogas, correlacionam melhora de propriedades estruturais em caso de fraturas.

Os estudos de Martins et al, 2009, afirmaram que a osteonecrose pode ser causada por infecções periodontais, pois em suas pesquisas envolvendo a ação dos Bisfosfonatos em células epiteliais, mostraram que estes medicamentos interferem na proliferação do epitélio de revestimento, indicando que o efeito dos medicamentos sobre o tecido epitelial pode induzir a alteração de reparo tecidual e fazer parte da fisiopatologia da osteonecrose dos maxilares. Além disso, os aspectos imaginológicos evidenciam que as alterações tardias podem mimetizar patologias clássicas periapicais como espessamento do ligamento periodontal, osteomelites ou doença óssea primária (mieloma) ou metastática, mas de acordo com Goes, et al, 2011, afirmaram que os Bifosfonatos podem ser usados para o tratamento da doença periodontal, prevenindo a reabsorção óssea, diminuindo o sangramento gengival e controlando a inflamação.

De acordo com os relatos de caso de livre acesso neste trabalho, foram avaliados 27 relatos de casos (22 relatos do gênero feminino e 5 do gênero masculino) dentre as faixas etárias de 36 a 83 anos de idade nos períodos de 2005 a 2017. Houve uma prevalência como etiologia a extração dentária como também a predominância do Zoledronato como tipo de preferência entre os Bifosfonatos administrados por via endovenosa, concordando com os estudos de MCCLUNG, 2006. Houve também o predomínio do câncer de mama como comorbidade condizendo com as afirmações de REISS e SULTAN, 2015. Como tratamento, a intervenção cirúrgica foi necessária na maioria dos casos. No desfecho do caso obteve-se sucesso do tratamento em 16 casos, 4 casos não souberam informar e 7 não tiveram sucesso ou o paciente foi a óbito. O local mais afetado foi a região de mandíbula com 19 casos, confirmando os estudos de GNANT et al., 2007; SOUSA, 2008, onde relatam que a mandíbula é o sítio de acometimento mais comum. Além disso, o tempo de uso dos Bifosfonatos variou entre 9 a 120 meses.

5. CONCLUSÃO

Baseado na revisão de literatura, conclui-se que:

- Diante do aumento do número de casos da osteonecrose relacionada aos Bifosfonatos, é necessário que o cirurgião-dentista esteja orientado e capacitado em diagnosticar e tratar a osteonecrose, haja vista que a anamnese é de suma importância para que o cirurgião-dentista tenha uma conduta planejada e satisfatória no tratamento odontológico. Além disso, é fundamental que exista uma forte ligação multiprofissional com a finalidade de prevenir ou tratar a osteonecrose;
- Faz-se necessário uma maior investigação para estabelecer estratégias eficazes na identificação e prevenção em pacientes que fazem o uso de bifosfonatos e necessitem de um tratamento dentário.
- O tipo de Bifosfonato, o tempo e a dose de administração são fatores cruciais no quadro da osteonecrose;
- O material informativo e elucidado nesse trabalho poderá contribuir para conscientizar o cirurgião-dentista e os profissionais da saúde, acerca do risco da necrose óssea associada ao uso dos Bifosfonatos, para poder assim prevenir, tratar e diminuir os casos de osteonecrose dos maxilares.

REFERÊNCIAS

ALMAZROOA, S.A. et al. Bisphosphonate and non bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw vol. 140 Jul, 2009.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Set, 2006.

ASPENBERG, P. et al. Bisphosphonates and implants An overview. Acta Orthopaedica vol. 80 (1), 119–123, 2009.

ABTAHI, J. et al. Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: a pilot study. Int. **J. Oral Maxillofac. Surg.** vol. 39, 673-677, 2010.

ADA Division of Communications. Bisphosphonate medications and your oral health. vol. 137, jul, 2006.

BARNI, S. et al. Bisphosphonates and metastatic bone disease. Annals of Oncology vol.17 (2), 91–95, 2006.

BAGÁN, J. et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonate. Med Oral Patol Oral Cir Bucal vol. 12, 336-40, 2007.

BAMIAS, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. **Journal of Clinical Oncology** vol. 23 (4), 8580-87, 2007.

BARTL, R. F.B. et al. Bisphosphonates in Medical Practice: Actions, Side Effects, Indications, Strategies. 1st ed. 2007.

BRAUN, E. et al. Bisphosphonates: a review of pharmacology and implications for patient management. **Perio.Clin.Investig, Boston**, v.10,p.1-20, 2005.

CALDAS, R. J. et al. Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bifosfonatos: Relato de Caso Clínico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 55(2); 151-155, 2009.

CARTER G. et al. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. MJA vol. 182 (8), 413-15, 2005.

CONSOLARO, A. et al. Bisfosfonatos e tratamento ortodôntico. **Rev. Clín. Ortodon. Dental Press**. vol. 7 (3), jun./jul., 2008.

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

COELHO. A. I.; GOMES. S. P.; FERNANDES. H. M. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonato. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. **Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac**, v. 51, p. 95-101, 2010.

CHOYEE. S et al. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Diseases*, v. 18, p.625-632, 2012.

DIMOPOULOS, M.A. et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. **Annals Of Oncology**, v. 20, n. 1, p. 117-120, jan. 2010.

DOTTO, M. L. et al. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso. v. 16, n. 2, p. 229-233, maio/ago. 2011.

DUARTE, L.F.M. et al. Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws with the Use of Buccal Fat Pad: Case Report. **Brazilian Dental Journal**, 26(3), 317-320, 2015.

ESCARPA. L. C et al. Osteonecrose dos Ossos da Maxila e Mandíbula Associada ao Uso do Bifosfonato de Sódio. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 12, p.86-92, 2010.

EDWARDS B.J.et al. Update recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *JADA*, vol.139, 1674-77, dec., 2008.

FAVIA, G. et al. Metastatic Breast Cancer in Medication-Related Osteonecrosis Around Mandibular Implants. **American Journal of Case Reports**, 16, 621- 626, 2015.

FAVOT, C. L. et al. The effect of bisphosphonate therapy on neutrophil function: a potential biomarker. *Int. J. Oral Maxillofac.*, v.42,p.619–626, 2013.

FERREIRA J. et al. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. **R. Periodontia** vol. 17 (4), 2007.

FRESCO R.E. et al. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaw: review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* vol. 11, 456-461, 2006.

FARIAS, M.L.F. et al. A Hipercalcemia nas Malignidades: Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol. 49 (5), 816-823 Out., 2005.

FERNANDES, C.; LEITE, R.S; LANÇAS, F.M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim Nova*, v.2, p.274-80, 2005.

GRAHAM R. et al. Diphosphonates experimental and clinical aspects. **The Journal of Bone and Joint Surgery** vol. 55 B (1), feb., 1973.

GRIDELLI C. et al. The Use of Bisphosphonates in Elderly Cancer Patients. www.TheOncologist.com *The Oncologist* vol. 12, 62–71, 2007.

GEGLER, A. et al. Bifosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 52(1), 25-31, 2006.

HANSEN, T. et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. **J Oral Pathol Med** vol. 35, 155-160, 2006.

HSIAO, A. et al., Retrospective clinical and radiographic study on healing of periradicular lesions in patient taking oral bisphosphonates. **J. Endod.**, Chicago, v. 35, no. 11, p.1525-1528, Nov. 2009.

KATZ, H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. **J. Endod.**, v. 31, p. 831-834, Nov. 2005.

KNAK, D. Z. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bifosfonatos: Revisão de Literatura e Relato de Caso Clínico, 2011.

KING, A.E. et al, Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. **Umland EM. Pharmacotherap**, 28 (5), 667-677, 2008.

LEE, J.J. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of yearly zoledronic acid: Report of 2 cases - HEAD & NECK, January, 2013.

MERIGO E. et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 77; 109-117, 2006.

MANZON, L. et al. Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaw complicated with a temporal abscess in an elderly woman with rheumatoid arthritis: a case report. **Clinical Interventions in Aging**, v.9, 1409–1413, 2014.

MARTINS, M.A.T. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico, **Rev. Brasileira Hematologia**.v.31, pag. 41-46, 2009.

MARX, R. E. et al. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg.** v.61, p.115-117, 2003.

MELO, A. C. et al. Osteonecrose da Mandíbula em paciente portador de Mieloma Múltiplo – Patologia secundária ao uso de pamidronato: Relato de Caso Clínico. **Revista Brasileira de Hematologia**, 27(3), 221-222, 2005.

MIGLIORATI, C.A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis, vol. 136 dec., 2005.

MIRANDA, D.A.O. Biphosphonates. *Dental Press Implantol*, v.2, p.56-61, 2015.

MITSIMPONAS. T. K et al. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities. *Int J Clin Exp Pathol*, v. 7, p.496-508, 2014.

MELO, O.G. et al. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy Strategies for prevention and early recognition, vol. 136, dec., 2005.

MEHROTA, B. et al. Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the Jaw. *American Society of Hematology* 2006.

MINIELLO, T. G. et al. Osteonecrosis Related to once-yearly Zoledronic Acid Treatment in an Osteoporotic Patient after Dental Implant. **Brazilian Dental Journal**, 26(1), 86-88, 2015.

MILANI, C.M. et al, Osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: Relato de caso. 20(39), 27-33, 2012.

MOURA, V.P.T. et al. Cuidando de paciente com câncer de mama e osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonato: relato de experiência. **Acta Paul Enferm**, 22(1), 89-92, 2009.

MORENO, G.G. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, 18,1391-1397, 2014.

NAKAMURA, K. et al. A Case of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaw with difficulty in treatment. 62, 39-44, 2016.

Nase JB & Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. **Journal of American Dental Association** vol. 137, 1115-19, 2006.

NEVES, I. et al. Osteonecrose da mandíbula associada aos bifosfonatos em doentes com cancro do pulmão: Relato de Caso Clínico. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, 19(5), 228-232, 2013.

NEWMAN M. G. et al., Carranza Periodontia Clínica, 11º edição, 2012.

NUNES, V. et al. Uso de Bifosfonato em Pacientes com Câncer e sua Associação com Osteonecrose dos Ossos Maxilares – Uma Revisão de Literatura. **Revista Periodontia**, v. 20, n. 03, p.20-27, 2010.

PASSERI, L. A. et al. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de bifosfonatos: Relato de Caso Clínico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 51(4), 401-407, 2011.

PAN, W. et al. Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: a case report. **Journal Clinical Interventions in Aging**, 12, 1089-1093, 2017.

PEREIRA, F.A. et al. Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço** vol. 38 (4), 283 - 286, out/nov/dez., 2009.

PURCELL P.M. et al. Biphosphonates and osteonecrosis of the jaw, vol. 182 (8), 417-18, 2005.

PREIDL, R. H.M. et al, Osteonecrosis of the jaw in a Crohn's disease patient following a course of Bisphosphonate and Adalimumab therapy: a case report. **BMC Gastroenterology**, 14:6, 2014.

REISS, S.S.D. et al. **The New York State Dental Journal**, v.6, p.30-33, 2015.

RUGGIERO, S.L; FANTASIA, J; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology Endodontics*, v. 102,p. 433-441, 2006.

ROOD C. et al, Bisphosphonates in dialysis and transplantation patients: efficacy and safety issues. *Peritoneal Dialysis International* vol. 21 (3), 2001.

ROSEN L.S. et al., Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *J. Cancer*, p.377-387, 2001.

RUELLAS, A.M.O. et al. Managing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with xenografts: a case report. *5(8)*,1395–1400, 2017.

SANTOS, P. S.S. et al. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bifosfonatos: Relato de Caso Clínico. **Revista Brasileira de Hematologia**, 30(6), 501-504, 2008.

SAMPAIO, F. C. et al. Mecanismos de Ação dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. **Revista Faculdade de Odontologia Porto Alegre**, v.51, n.1, p.31-38, Janeiro/Abril, 2010.

SERRA M.P.M. et al. Oral implants in patients receiving bisphosphonates; a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* December vol. 13 (12), 755-760, 2008.

SOULFAFA, A. et al. Bisphosphonate and Nonbisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *J Am Dent Assoc* vol. 140, 864-875, 2009.

SOUSA, F.R.N. et al. Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos. *Pesq. Bras. Odontoped. Clin Integr* vol. 3 (8), 375-380, 2008.

SOUZA, L. N. et al. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. **Revista Portuguesa Estomatologia e Cirurgia Maxilofacial**, v.50, 229-236, 2009.

SCARPA, L. C. et al. Osteonecrose nos ossos da maxilla e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, 12(1),86-92, 2010.

THONG, Y.L. Intracanal bisphosphonate does not inhibit replacement resorption associated with delayed replantation of monkey incisors. **Dent. Traumatol.**, v. 25, p. 386-393, Aug. 2009.

VIVIANO, M. et al, A case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a particularly unfavourable course: a case report. **Journal Korean Association Oral and Maxillofacial Surgery**, 43, 272-275, 2017.

WYNGAERT, T.V. et al. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Annals of oncology* vol. 17, 1197-1204, 2006.

WUTZL, A. et al. Results Of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis Of The Jaws. *Head & Neck* Sept., 2008

WOO, S.B. et al. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Annals of international medicine* vol. 144 (10), 753761, 2006.

YANG, R. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw complicated by Ludwig's angina: Case Report. **Journal of the Chinese Medical Association**, 76-79, 2015.

ZANATA, A. et al. Osteonecrose mandibular associada ao uso de Bifosfonato de sódio em paciente com Mieloma Múltiplo: Relato de Caso Clínico. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, 55(2), 115-120, 2014.