



CURSO DE BACHARELADO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**OSTEONECROSE EM MANDÍBULA
RELACIONADA AO USO DE BISFOSFONATO**

Mariângela dos Santos Spirito

Muriaé - MG

2022

MARIÂNGELA DOS SANTOS SPIRITO

**OSTEONECROSE EM MANDÍBULA RELACIONADA
AO USO DE BISFOSFONATO**

Trabalho apresentado como requisito parcial para a Conclusão do Curso de Bacharelado em Odontologia do Centro Universitário UNIFAMINAS.

Muriaé, 20 de maio de 2022.

FICHA CATALOGRÁFICA

S754o Spirito, Mariângela dos Santos
Osteonecrose em mandíbula relacionada ao uso de
bisfosfonato./
Mariângela dos Santos Spirito. Muriaé: FAMINAS, 2022.
27.

Orientador: profa. Ma. Fernanda Prado Furlani

1. Odontologia. 2. Osteonecrose. 3. Bisfosfonatos. I. Spirito,
Mariângela dos Santos. II. Título.

CDD 617

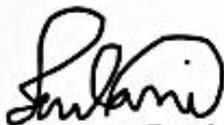
TERMO DE APROVAÇÃO

MARIÂNGELA DOS SANTOS SPIRITO

OSTEONECROSE EM MANDÍBULA RELACIONADA AO USO DE BISFOSFONATO

Trabalho apresentado como requisito parcial para a Conclusão do Curso de Bacharelado em Odontologia do Centro Universitário UNIFAMINAS.

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. (Fernanda Prado Furlani) – Orientador

Érika Shueler de Aquino Marge
Prof. (Érika Shueler de Aquino Marge)
Faminas Muriaé

Jacqueline de Oliveira Bahia Guedes
Prof. (Jacqueline de Oliveira Bahia Guedes)
Faminas Muriaé

NOTA: 99

DEDICATÓRIA

Para todos que já tiveram um momento de fraqueza.
Não vai doer para sempre, então não deixe isso afetar o que há de melhor em você.

AGRADECIMENTOS

A minha professora, orientadora e amiga Fernanda Furlani por todo apoio nessa etapa essencial da minha vida.

A minha família, que sempre esteve presente em todos meus momentos, confiando no meu potencial, me dando todo carinho e amor e segurança para que esse sonho fosse realizado com sucesso.

Aos amigos, colegas, dupla, por ter tornado essa jornada mais leve e mais feliz.

Aos professores agradeço por ter dividido conosco todo ensinamento.

Aos meus pacientes que me fizeram ser um ser humano melhor.

A todos que, com boa intenção, colaboraram para a realização e finalização deste trabalho.

EPÍGRAFE

“Se você não correr o risco de pequenas coisas darem errado,
você nunca verá as grandes coisas dando certo.”

The Good Doctor

SPIRITO, Mariângela dos Santos. **Osteonecrose em Mandíbula Relacionada ao Uso de Bisfosfonato**. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Bacharelado em Odontologia . Centro Universitario UNIFAMINAS, Ano 2022

RESUMO

O Bifosfonato de sódio (BFS) é um medicamento utilizado para fazer o tratamento de doenças ósseas, como: osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e hipercalemia. No entanto, osteonecrose nos ossos da maxila e/ou mandíbula tem sido relatada em pacientes que fazem terapia crônica com BFS. Esta complicação ocorre principalmente quando esses pacientes são submetidos a cirurgias odontológicas. As sugestões para prevenção, diagnóstico e cuidados aos pacientes foram publicadas recentemente, porém não há um consenso para essa condição. O presente trabalho de revisão objetiva discutir os aspectos mais relevantes da osteonecrose na mandíbula, resultantes do uso de BFS. Esses artigos foram selecionados a partir de informações de interesse, incluindo: os tipos de bisfosfonatos e suas indicações; os fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose; as características clínicas das lesões orais; a prevenção e o tratamento dos pacientes com osteonecrose. Os BFSs possuem benefícios terapêuticos significativos, quando são devidamente indicados, contudo um aumento de casos de osteonecrose pode ser esperado. A prevenção, evitando cirurgias odontológicas em pacientes que fazem uso de BFS, e uma higienização bucal adequada, são a melhor forma de evitar graves complicações decorrentes do uso de BFS. A patogênese da osteonecrose envolve provavelmente uma combinação de muitos fatores de risco e é ainda mal compreendida.

Palavras-chave: osteonecrose; bisfosfonato; mandíbula.

SPIRITO, Mariângela dos Santos. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw**. Monograph for the Bachelor Odontology in Physical Education. Center University UNIFAMINAS, 2022.

ABSTRACT

Sodium bisphosphonate (BFS) is a medication used to treat bone diseases such as: osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma and hypercalcemia. However, osteonecrosis of the bones of the maxilla and/or mandible has been reported in patients on chronic therapy with BFS. This complication occurs mainly when these patients undergo dental surgeries. Suggestions for prevention, diagnosis and patient care have been published recently, but there is no consensus for this condition. This review paper aims to discuss the most relevant aspects of osteonecrosis in the mandible, resulting from the use of BFS. These articles were selected based on information of interest, including: the types of bisphosphonates and their indications; risk factors for the development of osteonecrosis; the clinical features of oral lesions; prevention and treatment of patients with osteonecrosis. BFSs have significant therapeutic benefits when properly indicated, however an increase in osteonecrosis cases can be expected. Prevention, avoiding dental surgeries in patients who use BFS, and adequate oral hygiene, are the best way to avoid serious complications resulting from the use of BFS. The pathogenesis of osteonecrosis probably involves a combination of many risk factors and is still poorly understood.

Key Words: *osteonecrosis; bisphosphonate; jaw.*

LISTA DE ABREVIATURAS

BFSs – Bisfosfonatos

OAB – Osteonecrose Associada ao Bisfosfonato

FDA – Food and Drug Administration

AAMOS – American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

LISTA DE QUADROS

- | | | |
|---|---|----|
| 1 | Lista de bifosfonatos aprovados para uso clínico pelo FDA | 09 |
| | Fonte. Adaptado de SARIN et al. (2008) | |

LISTA DE FIGURAS

1	Estrutura química do bifosfonato e pirofosfato	07
2	Estrutura química dos bifosfonatos, demonstrando que a estrutura básica altera a atividade biológica e o poder do fármaco	08
3	Paciente com área de exposição óssea na região de mandíbula do lado esquerdo com o uso do pamidronato de sódio (Aredia®) intravenoso	11

SUMÁRIO

	RESUMO	iv
1	INTRODUÇÃO	04
2	OBJETIVOS	05
2.1.	Objetivos Gerais.....	05
2.2.	Objetivos Específicos.....	05
3	METODOLOGIA	06
4	REVISÃO DE LITERATURA	07
4.1	Aplicações clínicas dos BFSs	09
4.2	Osteonecrose associada ao uso de BFS	09
4.3	Prevenção e tratamento da osteonecrose associada ao uso de BFS	12
5	DISCUSSÃO	14
6	CONCLUSÃO	16
	REFERÊNCIAS	17

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB) é definida por uma área de exposição óssea na maxila e/ou mandíbula de difícil conserto, acometendo pacientes que fazem uso contínuo ou nos quais foram aplicados bisfosfonatos (BFs), sem terem sido submetidos à irradiação do complexo maxilo-mandibular.

A ligação entre o uso de BFs e o aparecimento de casos de osteonecrose após intervenções cirúrgicas, principalmente em procedimentos requerendo a manipulação de tecido ósseo em maxila e/ou mandíbula, é falado em vários estudos. A Osteonecrose associada ao bisfosfonato apresenta-se clinicamente como uma perda de continuidade da mucosa bucal com exposição do osso subjacente. Pode trazer dor ao paciente, ser persistente e não responder bem aos tratamentos convencionais, tais como debridamento, antibioticoterapia e oxigenoterapia hiperbárica. É uma condição, que afeta pacientes que receberam tratamento por meio do uso de bifosfonatos, com o intuito de adiar o processo de metástase óssea de algumas neoplasias malignas (principalmente mieloma múltiplo, câncer de próstata e mama) e no tratamento da doença de Paget e da Osteoporose (MOURÃO et al. 2013).

A base e o desenvolvimento da osteonecrose associada ao bisfosfonato ainda permanece incerta. Algumas condições predisponentes para o seu desenvolvimento são citados na literatura, adicionando o tipo de medicamento usado, a via de administração, o tempo de utilização dos bisfosfonatos, a administração simultâneo a outros fármacos, a presença de outras doenças sistêmicas bem como a realização de procedimentos cirúrgicos intrabucais (BROZOSKI et al. 2012).

Como a condição é de difícil tratamento, a ação preventiva para os pacientes que apresentam risco é de fundamental importância. O tratamento para aqueles que já desenvolveram a osteonecrose associada ao bisfosfonato, principalmente no estágio inicial da doença, tem como alvo principal a preservação da qualidade de vida, a conter os quadros de dor e infecções e a prevenção do surgimento de novas áreas necróticas. Dessa forma, o risco de desenvolvimento de OAB deve ser considerado na elaboração do plano terapêutico, de modo a otimizar a previsibilidade do tratamento odontológico (BROZOSKI et al. 2012).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

O objetivo do referido trabalho é realizar uma revisão de literatura atual acerca das informações disponíveis sobre a Osteonecrose em Mandíbula Relacionada ao Uso de Bisfosfonato.

2.2 Objetivos Específicos

Com base nas pesquisas de dados falar sobre a relação da osteonecrose em mandíbula relacionada ao uso do bisfosfonato. Falar sobre o bisfosfonato e para o que ele é utilizado, os fatores de risco que influenciam no desenvolvimento da osteonecrose, o diagnóstico, os estágios em que se encontra a osteonecrose e os tratamentos indicados.

3 METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada utilizando as bases de dados Scielo, PubMed, Google scholar, Biblioteca Virtual da Saúde/LILACS e englobando artigos científicos do tipo revisão sistemática, relato de caso clínico e estudos transversais ou longitudinais, publicados nos últimos 10 anos e nos idiomas português, espanhol e inglês a fim de adicionar informações atualizadas a respeito do tema em questão. Os critérios de inclusão foram estudos dos anos de 2011 a 2021 nos idiomas inglês, espanhol e português e os critérios de exclusão foram aqueles em duplicidade e que não se adequaram à temática por meio da leitura de títulos e resumos. Inicialmente foram selecionados 7 artigos e após a primeira revisão foram excluídos 2 artigos. Desse modo, 5 artigos foram utilizados para essa revisão. Os descritores utilizados foram: osteonecrose; bisfosfonato; mandíbula.

O referido trabalho foi desenvolvido a partir de buscas nas bases de dados online e todos os resumos de artigos contendo as palavras-chave foram lidos e avaliados, e considerados relevantes aqueles que abrangiam a Osteonecrose em Mandíbula Relacionada ao Uso de Bisfosfonato.

4 REVISÃO DA LITERATURA

Em 1960, foi descrito, pela primeira vez na literatura, que os BFSs podiam inibir a reabsorção óssea (CASTRO et al. 2004) . A ação do bisfosfonato deve-se à sua semelhança estrutural com os pirofosfatos com cadeia fosfato-oxigênio-fosfato (P-O-P) presentes no soro e na urina (Figura 1). Estes compostos são responsáveis pela regulação fisiológica da calcificação e reabsorção óssea. Os BFSs são um análogo sintético desses compostos, caracterizados por ligações P-C-P (fosfato-carbonato-fosfato) (RÍNCON et al. 2007).

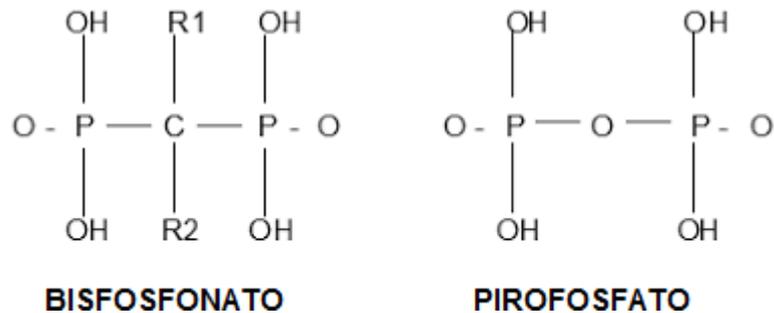


Figura 1: Estrutura química do bifosfonato e pirofosfato

Fonte: Castro et al. (2004)

Os BFSs são classificados em dois grupos: os BFSs que não contêm nitrogênio, que mais se assemelham ao pirofosfato, como o clodronato e etidronato (SARIN et al. 2008), e os BFSs que contêm nitrogênio, como o alendronato, rezidronato e zoledronato (GRAHAM R, 2007; ZHANG D. et al. 1995).

A análise entre a estrutura do BFS e a potência anti-reabsortiva sugere que essa característica depende de duas propriedades da sua molécula (GRAHAM R, 2007). Os dois grupos fosfonatos juntamente com o grupo hidroxila (OH) da cadeia lateral R1 (Figura 2) tem alta afinidade ao mineral ósseo e agem como um “gancho” nos ossos, o que permite direcionamento rápido e eficiente do BFS no osso. Uma vez localizado no osso, a estrutura e a conformação tridimensional da cadeia lateral R2 (Figura 2) determinam a atividade biológica da molécula e influenciam na capacidade dos fármacos de interagir com alvos específicos (CASTRO LF, et al. 2004).

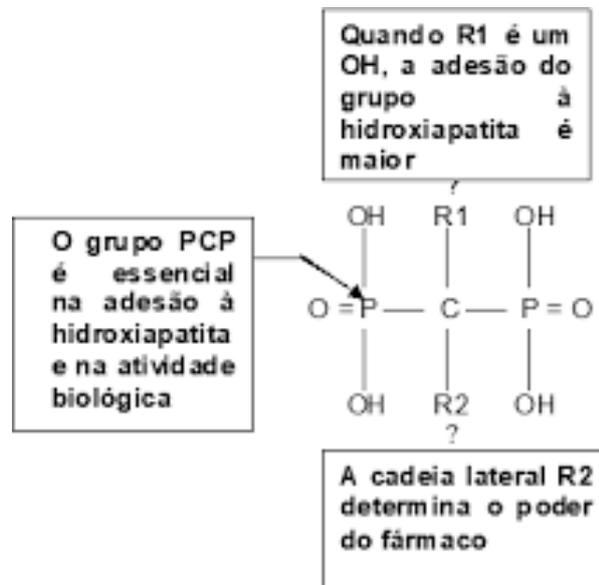


Figura 2. Estrutura química dos bifosfonatos, demonstrando que a estrutura básica altera a atividade biológica e o poder do fármaco

Fonte: Migliorati et al. (2006)

Os BFSs são drogas extensamente usadas na inibição da atividade dos osteoclastos (WANG EP., et al. 2007). Sua aplicação clínica é inibir a reabsorção óssea, especialmente em doenças osteolíticas em que nenhum tratamento eficaz existia primeiro (GRAHAM R. 2007). Os bisfosfonatos se aglomeram por um longo período dentro da matriz do osso. Dependendo da duração, tratamento e tipo de BFSs prescrito, esse medicamento pode manter-se por anos no organismo (GRAHAM R. 2007). No decorrer da reabsorção óssea, os BFSs são liberados do osso e podem ser reincorporados em osso recentemente formado ou fagocitados por osteoclastos. Dentro dos osteoclastos, o BFS causa mudanças no citoesqueleto, o que resulta na perda da capacidade de reabsorver osso (MIGLIORATI CA, et al. 2005). Após a administração por um longo prazo, a incapacidade dos osteoclastos na reabsorção óssea faz com que os osteoblastos e os osteócitos morram, deixando uma matriz acelular no osso. A consequência disso é a degeneração dos capilares, a vascularização e a alta susceptibilidade a fraturas (MCLEOD MH, et al. 2007; SARIN J, et al. 2008).

4.1 Aplicações clínicas dos BFSs

Os bisfosfonatos são ministrados em pacientes com câncer no controle da perda óssea resultante de lesões esqueléticas metastáticas ou osteoporose. (MARX RE, et al. 2007; MARX RE, et al. 2005). A decisão do clínico, em relação à via de administração do BFS, depende do tipo de doença a ser tratada (SARIN J, et al. 2008). Atualmente, há nove BFSs aprovados para o uso clínico pelo Food and Drug Administration (FDA), como Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio | Scarpa LC et al. ilustrado no Quadro 1. Esses medicamentos são formulados por rotas de administração intravenosa e oral (MARX RE, et al. 2003), mas é difícil compará-los porque cada um possui características físico-químicas e biológicas distintas (SARIN J, et al. 2008).

<i>Nome genérico</i>	<i>Nome comercial</i>	<i>Via de administração</i>	<i>Aprovação para uso clínico pelo FDA</i>	<i>Indicações</i>
Alendronato de sódio	Fosamax	oral	1995	osteoporose
Alendronato de sódio Plus vitamina D	Fosamax Plus D	oral	2005	osteoporose
Etidronato de sódio	Didronel®	oral	1977	Lesões ósseas como doença de Paget, prevenção e tratamento da ossificação ectópica
Ibandronato de sódio	Boniva®	Oral/intravenoso	2003	
Pamidronato de sódio	Aredia®	intravenoso	1991	Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão
Risedronato de sódio	Actonel®	Oral Oral	1998	Osteoporose pós-menopausa, osteoporose induzida por corticóide e doença de Paget
Risedronato de sódio Plus carbonato de cálcio	Actonel com cálcio	Oral	2005	Prevenção e tratamento pós-menopausa
Tiludronato de sódio	Skelid®	Oral	1997	Doença de Paget
Ácido zoledrônico	Zometa®	Intravenoso	2001	Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão

Quadro 1. Lista de bifosfonatos aprovados para uso clínico pelo FDA

Fonte. Adaptado de SARIN et al. (2008)

4.2 Osteonecrose associada ao uso de BFS

A osteonecrose é uma condição clínica caracterizada pela necrose do osso, resultante de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea (NETTO HDM, et al. 2007). A partir da primeira descrição da relação de BFS com

osteonecrose na maxila e na mandíbula, foram realizados estudos para concluir a patogênese e os fatores de risco dessa complicação (MARX RE, et al. 2003; WANG EP, et al. 2007). Segundo Marx et al., a osteonecrose associada ao BFS oral difere da osteonecrose induzida por via intravenosa: a) BFS oral exige um longo período de terapia antes que o osso seja exposto; b) BFS oral manifesta exposição óssea com uma menor frequência e os sintomas são menos intensos; c) Existe possibilidade de melhora e cicatrização do osso exposto após interrupção da droga. Os bisfosfonatos intravenosos possuem uma maior potência no osso, induzindo um risco maior de desenvolver a osteonecrose. Esse é o risco diretamente proporcional ao tempo de uso do medicamento (AAOMS Position Paper; BADROS A, et al. 2006).

Os fatores de risco que influenciam no desenvolvimento da osteonecrose estão relacionados com o tipo de BFS, duração da terapia, fatores agressores locais, demográficos e sistêmicos, dentre outros (AAOMS Position Paper). Woo et al. revelaram que 60% de todos os casos de osteonecrose descritos na literatura aconteceram depois de uma cirurgia dentoalveolar (extração dentária) e os 40% restantes foram associados à uma infecção, ao trauma da prótese removível ou a outro tipo de trauma físico. Pacientes que possuem história de doença oral inflamatória, como abscesso periodontal, presença de alguma infecção aguda ou crônica, têm um maior risco de desenvolver osteonecrose (KUMAR SKS, et al. 2008; MIGLIORATI CA, et al. 2006).

Na atualidade, algumas teorias têm sido levantadas para explicar a osteonecrose associada ao bisfosfonato. Tem sido proposto que os ossos da maxila e da mandíbula possuem alta suscetibilidade à osteonecrose por diversos fatores (MARX RE, et al. 2005). Primeiramente, BFSs se acumulam quase exclusivamente em locais esqueléticos que possuem alta atividade de remodelação óssea, como a maxila e mandíbula (KUMAR SKS, et al. 2008; SARIN J, et al. 2008). A segunda hipótese explica que a mucosa oral fina pode ser facilmente traumatizada durante procedimentos cirúrgicos, permitindo o desenvolvimento da osteonecrose (KUMAR SKS, et al. 2008; SARIN J, et al. 2008).

Outros autores falam que os bisfosfonatos inibem a atividade dos osteoclastos causando uma interrupção da remodelação do osso e sua modificação. Sua habilidade de inibir o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) 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. Entretanto, medicações antiangiogênicas não são associadas à osteonecrose em nenhum local esquelético (KUMAR SKS, et al. 2008; SARIN J, et al. 2008).

A destruição que é provocada pela osteonecrose nos maxilares secundário à terapia com o bisfosfonato é considerada um fenômeno tempo-dose dependente devido à sua extensa meia-vida, até dez anos dos BFSs no osso (RUGGIERO SL, et al. 2006). Portanto, a presença de sinais clínicos, como exposição do osso necrosado, varia de nove meses a três anos podendo estar associada a quadros dolorosos, mobilidade dentária e fístulas (MARX RE, et al. 2005).

De acordo com a AAMOS, a osteonecrose pode ser classificada por estágios: no estágio I, há existência de osso necrótico exposto nos pacientes que fazem uso do medicamento, mas são pacientes assintomáticos e não possuem nenhuma evidência de infecção; no estágio II, há osso exposto e necrótico associado à alguma infecção evidenciada pela dor e eritema na região da lesão com ou sem drenagem purulenta; no estágio III, o osso exposto necrótico está associado à infecção, dor e uma ou mais alterações, como fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise. Para distinguir osteonecrose induzida por BFS de outra condição de cicatrização atrasada, osteorradionecrose, alguns critérios foram adotados pela AAOMS. O diagnóstico dessa complicação que foi induzida por bisfosfonato deve ser realizado se as seguintes características estiverem presentes: tratamento atual ou precedente com BFS, osso necrosado exposto na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas e nenhuma história de radioterapia na região maxilofacial (KUMAR SKS, et al. 2008). (Figura 3)



Figura 3: Paciente com área de exposição óssea na região de mandíbula do lado esquerdo com o uso do pamidronato de sódio (Aredia®) intravenoso

4.3 Prevenção e tratamento da osteonecrose associada ao uso de BFS

Antes do paciente começar a fazer o tratamento com bisfosfonato, o mesmo deve passar por um exame da cavidade bucal completa, com realização de todos os procedimentos invasivos, como exodontias, cirurgias periodontais, colocação de implantes. Uma boa saúde oral deve ser alcançada (AAOMS; COSSÍO PI, et al. 2008; KUMAR SKS, et al. 2008; NASE JB, et al. 2006; NETTO HDM, et al. 2007; SARIN J, et al. 2008; TANVETYANON T, et al. 2006). Caso seja necessária a realização desses procedimentos invasivos, o início da terapia deve ser adiado pelo menos um mês para permitir a cicatrização óssea adequada e requer terapia antibiótica profilática (AAOMS; AAPRO M, et al. 2008; KUMAR SKS, et al. 2008; RÍNCON IH, et al. 2007; RUGGIERO SL, et al. 2006; RUGGIERO SL, et al. 2004).

Embora a porcentagem de pacientes que desenvolvem osteonecrose espontaneamente seja pequena, a maioria deles apresenta essa complicação após a cirurgia dento-alveolar (AAOMS; SARIN J, et al. 2008). No caso de procedimentos conservadores, não é necessário o atraso do início da terapia do BFS (AAOMS; KUMAR SKS, et al. 2008; RÍNCON IH, et al. 2007; RUGGIERO SL, et al. 2004).

Os pacientes que não apresentam osteonecrose, mas são propensos a desenvolvê-la, devem receber informações quanto ao risco, assim como os sinais e sintomas (NETTO HDM, et al. 2007). No estágio 2, devem manter a higiene oral meticulosa (AAOMS; KUMAR SKS, et al. 2008; SARIN J, et al. 2008). As extrações, os implantes dentais e outras cirurgias orais e periodontais devem ser evitados (Farrugia MC, et al. 2006; KUMAR SKS, et al. 2008; MIGLIORATI CA, et al. 2006; SARIN J, et al. 2008). Marx et al. não recomendam que seja feito o debridamento no tratamento de osteonecrose, pois pode levar à exposição óssea, resultando em uma piora dos sintomas e aumentando o risco de fratura nos maxilares. A cirurgia geralmente é indicada quando o tratamento conservador fracassa ou quando as lesões se mostram progressivas e sintomáticas. Quando o tratamento cirúrgico é realizado (debridamento, sequestrectomia e ressecção do osso), é essencial considerar que a vascularização óssea é deficiente e qualquer intervenção cirúrgica é limitada, podendo aumentar as áreas de exposição de osso necrótico, além de ser uma porta de penetração de novos microorganismos (AAOMS; COSSÍO PI, et al. 2008; SARIN J, et al. 2008).

Biópsias são indicadas somente se a lesão for suspeita de metástase óssea

(RÍNCON IH, et al. 2007). Os pacientes no estágio I da osteonecrose são tratados com uso de enxaguantes bucais antimicrobianos, como a clorexidina 0,12%, além do acompanhamento clínico periódico de um a dois meses: (AAOMS; CAMPISI G, et al. 2007; KUMAR SKS, et al. 2008; WANG EP, et al. 2007). Esses pacientes devem receber instruções quanto ao hábito de higiene bucal e nenhum tratamento cirúrgico deve ser indicado.

No estágio II, é recomendado o uso do enxaguante bucal antimicrobiano com terapia antibiótica, como penicilinas, controle da dor e debridamento superficial para aliviar a irritação do tecido mole e sequestrectomia pouco traumática (AAOMS, 2007; CAMPISI G, et al. 2007; KUMAR SKS, et al. 2008; NETTO HDM, et al. 2007; WEITZMAN R, et al. 2007).

E, no estágio III, recomenda-se o debridamento e a sequestrectomia com a terapia antibiótica e analgésicos (AAOMS, 2007; BAMIAS A, et al. 2005; KADEMANI D, et al. 2006; VITTÉ C, et al. 1996).

5 DISCUSSÃO

O bisfosfonato é eficaz no tratamento de doenças oncológicas que causam metástases ósseas, entre outras doenças esqueléticas. Entretanto, ainda não se sabe ao certo quanto tempo o tratamento deve ser mantido e qual a sua dosagem ideal. Tais respostas ajudariam na compreensão das características clínicas do uso de BFS (MIGLIORATI CA, et al. 2005). Marx relatou pela primeira vez a exposição dolorosa do osso na mandíbula e da maxila em pacientes que receberam pamidronato e zoledronato.

Durie et al. apresentaram um estudo com 904 pacientes que possuíam mieloma múltiplo, dos quais 62 tinham osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula. Dos 904 pacientes em estudo, 71% receberam o ácido zoledrônico e 29% receberam somente pamidronato. Durante 36 meses, a osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula desenvolveu-se em 10% dos pacientes que receberam o ácido zoledrônico, comparados com os 4% que receberam o pamidronato. Nesse estudo, o tempo médio de início dessa complicação, em pacientes que receberam ácido zoledrônico, foi de 18 meses e seis anos nos pacientes que receberam o pamidronato. Além disso, o risco acumulativo de desenvolvimento de osteonecrose foi mais alto em pacientes que utilizavam o ácido zoledrônico. Em uma série atualizada de 143 pacientes com osteonecrose decorrente do uso do bisfosfonato oral, pamidronato e ácido zoledrônico, o tempo estimado do aparecimento clínico da osteonecrose foi de 54, 34 e 16 meses, respectivamente. Portanto, o risco de desenvolver a osteonecrose varia com o tipo de BFS e a duração de exposição (MEHROTRA B, et al. 2006).

Marx mencionou sobre a possível relação da terapia do BFS intravenoso e a necrose nos maxilares. Ele reportou 36 casos de exposição óssea o qual não foram receptivos à cirurgia e tratamento com medicamento. Todos os 36 pacientes receberam bisfosfonato intravenoso (Aredia ou Zometa).

Ruggiero et al. 2004 publicaram uma revisão de 56 casos de osteonecrose associados ao BFS intravenoso. Em três anos de estudo, o número de pacientes que apresentaram lesões necróticas na maxila aumentou drasticamente. Logo após, Novartis, fabricante da Aredia e Zometa, notificou os profissionais de saúde sobre a possível relação entre BFSs intravenoso e a osteonecrose na maxila e/ou mandíbula. Desde então, a USA Food and Drug Administration publicaram uma alerta que inclui

os BFSs intravenosos e também as formulações orais (GRANT B, et al. 2008; RUGGIERO SL, et al. 2004). Uma vez que o diagnóstico de osteonecrose foi estabelecido, existem controvérsias em qual é a melhor conduta terapêutica. Permanência ou retirada da medicação por um tempo é uma dúvida que ainda não foi respondida. Entretanto, devido à longa meia-vida do bisfosfonato no osso, a sua interrupção parece ser de pouco valor no curto prazo.

Segundo Kanat et al., a interrupção da terapia do BFS, após o diagnóstico da osteonecrose, não contribuiu na melhoria da complicação. Até que os resultados de estudos científicos estejam certos, os clínicos devem seguir um protocolo terapêutico baseado na experiência coletiva de estudos (AAOMS; CAMPISI G, et al. 2007; KUMAR SKS, et al. 2008). O risco de desenvolver osteonecrose associado ao bisfosfonato oral, embora seja pequeno, parece aumentar quando a duração da terapia excede os três anos. Se as circunstâncias sistêmicas permitirem, encoraja-se a descontinuação do uso BFS em um período de três meses antes e três meses após a cirurgia odontológica (AAOMS; GRANT B, et al. 2008).

6 CONCLUSÃO

A relação entre a terapia com bisfosfonato e a osteonecrose nos ossos da maxila e/ou mandíbula ainda não foi completamente esclarecida, apesar de que as evidências sugiram que esta tal ligação exista. O risco de desenvolvimento de osteonecrose relacionada à terapia intravenosa com BFS parece ser maior, se for comparado com a terapia oral. Pacientes que fazem a utilização de BFS devem fazer um acompanhamento clínico periódico a fim de detectar qualquer complicações durante e após o tratamento. Embora não exista um tratamento definitivo para essa complicação, recomenda-se que seja feito um tratamento paliativo, incluindo antibióticos, analgésicos e enxaguantes bucais com clorexidina durante um extenso período. A conduta principal consiste na prevenção e diminuição da progressão do osso necrótico, controle da infecção e alívio da dor.

REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

AAOMS Position Paper. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws**. J Oral Maxillofac Surg 2007; 63:369-76.

Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L. et al. **Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel**. Annals of Oncology 2008; 19:420-32.

Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A. et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. J Clin Oncol 2006; 24:945-52.

Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. Journal of Clinical Oncology 2005; 23:8580-7.

Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfarò F. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): current dental management designs and issues in diagnosis. Ann Oncol 2007; 18:168-72.

Castro LF, Silva ATA, Chung MC, Ferreira AG, Ferreira EI. Bifosfonatos (BFs) como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. Quim Nova 2004; 27:456-60.

Cossío PI, Macián AC, Ceballos JLP, Nicas JP, Pérez, JLG. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13:52-5.

Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and Bisphosphonates. N Engl J Med 2005; 353:99-102.

Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R. et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of New Generation Bisphosphonates. Laryngoscope 2006; 116:115-20.

Graham R, Russell G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007; 119:150-62.

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

Kademani D, Koka S, Lacy M, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Rev Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81:1100-1103.

Kanat O, Ozet A, Ataergin S, Kuzhan O, Arpaci F, Ozturk B. et al. Bisphosphonate treatment as a cause of jaw osteonecrosis. *Oral Disease* 2007; 13:346-7.

Kumar SKS, Meru MC, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9:63-9.

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

Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:2397- 410.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. BP-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-75.

McLeod MH, Davies BJB, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: an increasing problem for the dental practitioner. *British Dental Journal* 2007; 203:641-4.

Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *American Society of Hematology* 2006; 515:356-60.

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2006; 6:1658-68.

Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104:83-93.

Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7:508-14.

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

Netto HDM, Lisboa RB, Ortega RL, Mazzonetto R. Osteonecrose mandibular após terapia por implantes osseointegrados decorrente do uso do bifosfonato: revisão de literatura e relato de caso. *Implantnews* 2007; 4:427-30.

Ríncon IH, Rodríguez IZ, Tambay MC, Moreno JJM. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates: report of fifteen cases: therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12:267-71.

Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medice, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006; 102:433-41.

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

Sarin J, DeRossi SS, Akintoye. Updates on bisphosphonates and potencial pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Diseases* 2008; 14:277-85.

Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of Oncology* 2006; 17:897-907.

Vitté C, Fleisch H, Guenther HL. Biphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137:2325-33.

Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous

bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Sur 2007; 65:1328-31.

Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R. et al. **Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaws in cancer patients-may 2006.** Critical Reviews in Oncology/Hematology 2007; 62:148-52.

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. **Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws.** Ann Intern Med 2006; 144:753-61.

Zhang D, Udagawa N, Nakamura I, Murakami H, Saito S, Yamasaki K. et al. **The small GTP-binding protein, rho p21, is involved in bone resorption by regulating cytoskeletal organization in osteoclasts.** Journal of Cell Science 1995; 108:2285-92.