


RELAÇÃO ENTRE O TRATAMENTO COM BISFOFONATOS E O SURGIMENTO DE OSTEONECROSE NOS MAXILARES: REVISÃO DE LITERATURA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.931132501088>

Pedro Augusto da costa

Especialista em Implantodontia ABCD-PI
Teresina-PI

Luana de Sousa Franco

UNINASSAU Redenção Teresina- Piauí
<http://lattes.cnpq.br/6101927185334754>

Carolina Pereira Tavares

Faculdade UNINASSAU Redenção
Teresina – Piauí
<http://lattes.cnpq.br/2656631549156094>

Michelle Diana Leal Pinheiro Matos

Centro Universitário Maurício de Nassau
Teresina/ Piauí

Osmar Ferreira Da silva Filho

Centro Universitário Maurício de Nassau
Teresina/ Piauí

Rafaela Alves da Costa

Focus Grupo educacional - Pos graduanda em Ortodontia
Teresina PI
<http://lattes.cnpq.br/0571664018139690>

Maria Alice Pereira De Sousa

Uninassau -Redenção
Teresina- Piauí

Mayrlla Roberta de Oliveira Castro

Centro Universitário Maurício de Nassau - redenção
Teresina - Piauí
<http://lattes.cnpq.br/3099325122145237>

Emanuel de Sousa Mendes

Centro universitário Maurício de Nassau
Teresina Piauí
<http://lattes.cnpq.br/4923187897042341>

Lícia Lina da Silva monte

Universidade Maurício de Nassau Teresina Sul
Teresina- Piauí
<https://lattes.cnpq.br/8400674250807935>

Kamilly Victoria da Silva Rocha

Uninassau Teresina Sul
Teresina- Piauí

Ronan da Cruz Oliveira

Uninassau Teresina Sul
Teresina-Piauí
<http://lattes.cnpq.br/5468449765746467>

Anacleto Pessoa Neto

Centro Universitário Maurício De Nassau
Teresina/Sul

Maisa Vitória da Silva

Centro Universitário Maurício De Nassau
Teresina/Sul

Fabiola Rodrigues de Sousa

Uninassau Teresina Sul
Teresina- Piauí
<https://lattes.cnpq.br/9601299399749539>

Kamilly Victoria da Silva Rocha

Uninassau Teresina Sul
Teresina- Piauí

Maria Fernanda Bezerra Soares

Cirurgiã Dentista - Uninassau Teresina Sul
Teresina-Piauí

Renan de Almeida Leal

Uninassau Teresina Sul
Teresina- Piauí

Ana Tereza Macedo de Sousa

Uninassau Sul- redenção
Teresina, Piauí

Gabriela Fernanda Feitosa Mendes

Centro universitário Uninovafapi
Teresina-Piauí

RESUMO: Os bisfosfonatos compõem um grupo de fármacos amplamente utilizados no tratamento de pacientes diagnosticados com metástases ósseas e em indivíduos com distúrbios metabólicos que aceleram a perda de massa óssea, como a osteoporose. Esta condição decorre de um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, resultante da atuação descompensada entre osteoblastos e osteoclastos. A principal ação dos bisfosfonatos está relacionada à inibição da reabsorção óssea, promovendo a atividade osteoblástica e interferindo diretamente na função dos osteoclastos, por meio da redução de seu recrutamento e do estímulo à apoptose dessas células. Nos últimos anos, tem sido observada uma associação entre o uso prolongado de bisfosfonatos e o surgimento de osteonecrose asséptica dos maxilares, especialmente em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, como exodontias. O presente estudo tem como tema a análise da relação entre o uso de bisfosfonatos e a ocorrência de osteonecrose dos maxilares. O objetivo geral é compreender a possível correlação entre a administração desses medicamentos e o desenvolvimento da osteonecrose nessa região. A metodologia adotada consiste em uma revisão bibliográfica, fundamentada em fontes nacionais e internacionais, incluindo artigos científicos, monografias, livros, dissertações, revistas acadêmicas e bases de dados especializadas. Constatou-se que, até o momento, não há consenso na literatura quanto ao mecanismo exato responsável pelo desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos. Além disso, observa-se que o tratamento dessa condição ainda carece de protocolos padronizados e universalmente aceitos, o que reforça a necessidade de novos estudos sobre o tema.

PALAVRAS-CHAVE: Bisfosfonatos; Osteonecrose dos maxilares;

RELATIONSHIP BETWEEN BISPHOPHONATE TREATMENT AND THE ONSET OF OSTEONECROSIS IN THE JAWS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Bisphosphonates are a group of drugs widely used to treat patients diagnosed with bone metastases and individuals with metabolic disorders that accelerate bone loss, such as osteoporosis. This condition results from an imbalance between bone formation and resorption, resulting from the imbalanced activity of osteoblasts and osteoclasts. The main action of bisphosphonates is related to the inhibition of bone resorption, promoting osteoblastic activity and directly interfering with osteoclast function by reducing their recruitment and stimulating apoptosis of these cells. In recent years, an association has been observed between prolonged bisphosphonate use and the development of aseptic osteonecrosis of the jaw, especially in patients undergoing surgical procedures such as tooth extractions. This study analyzes the relationship between bisphosphonate use and the occurrence

of osteonecrosis of the jaw. The overall objective is to understand the possible correlation between the administration of these medications and the development of osteonecrosis in this region. The methodology adopted consists of a literature review, based on national and international sources, including scientific articles, monographs, books, dissertations, academic journals, and specialized databases. It was found that, to date, there is no consensus in the literature regarding the exact mechanism responsible for the development of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. Furthermore, it is observed that the treatment of this condition still lacks standardized and universally accepted protocols, which reinforces the need for further studies on the topic.

KEYWORDS: Bisphosphonates; Osteonecrosis of the jaws;

INTRODUÇÃO

Os Bifosfonatos antigamente eram chamados de difosfonatos, análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um composto com alto poder de ligação ao cálcio e capacidade de bloqueio da atividade osteoclástica. Devido a essa afinidade, depositam-se na matriz óssea, e no processo de reabsorção óssea são liberados do osso e fagocitados pelos osteoclastos. A consequência disso é a perda da capacidade de reabsorção osteoclástica e a apoptose celular. Caso não se liguem ao osso, os bifosfonatos (BF's) são eliminados pelos rins. Dessa forma a capacidade de neoformação e remodelação óssea é diminuída em pacientes que fazem uso de BF's (MIGLIORATI et al. 2005).

O objetivo geral da pesquisa consiste em analisar a relação existente entre a utilização de bisfosfonato e a osteonecrose dos maxilares. Dentre os objetivos específicos ressaltam-se: Verificar as enfermidades, nas quais são utilizadas os mais diversos tipos de bisfosfonatos; Identificar os principais efeitos colaterais dos bisfosfonatos; demonstrar como os bisfosfonatos atuam no corpo humano podendo ocasionar a osteonecrose dos maxilares;

No que se refere a sua utilização esses medicamentos são utilizados, principalmente, no tratamento e no controle de diversas doenças, como a osteoporose, doença de Paget (anomalia crônica no processo de formação óssea), hipercalcemia e câncer. Podem ser administrados por via oral e intravenosa, de forma que o uso oral resulta em necrose entre 1 a 3 anos de abordagem e intravenoso 1 a 12 meses. As principais drogas são o alendronato, risedronato, ibandronato e clodronato (MELO, 2005)

O uso estendido de BF's pode ter efeitos tardios indesejáveis, como a necrose dos ossos maxilar ou mandibular. A osteonecrose dos maxilares pelo uso de bifosfonatos (ONMB) pode ser estipulada como uma evolução do osso necrótico na cavidade

oral em pacientes sob o tratamento com BF's e que não tenham sido submetidos a radioterapia na região de cabeça e pescoço (MARIOTTI A., 2008). Embora o método para o desenvolvimento da ONMB não seja claro, existem três opções que parecem ser as mais aceitas. BF's parecem ter mais afinidade com ossos com maior capacidade de remodelação, como os maxilares. Impedindo a atividade dos osteoclastos, os bifosfonatos diminuem radicalmente a remodelação óssea. Os ossos da face, que frequentemente são submetidos à estresse e micro danos, seriam os mais afetados pela inibição. Outro fator seria a característica antiangiogênica dos BF's, diminuindo a circulação sanguínea capilar e vascularização óssea. Finalmente, os BF's aparentam ser tóxicos para a mucosa oral. Esses fatores somados poderiam levar ao surgimento da ONMB (RUGGIERO et al., 2009; LAZAROVICI et al., 2010; RUGGIERO et al., 2011). Estudos de Hwang e Wang (2007) relataram as contraindicações médicas absolutas para reabilitação com implante dentário, e entre elas está pacientes que fazer uso de BF's por via Intravenosa.

Anualmente são realizadas em torno de 30 milhões de prescrições de BF's nos Estados Unidos e mais de 190 milhões no mundo todo (JAWS, 2007). O interesse do estudo dos bifosfonatos na odontologia está ligado ao risco de desenvolvimento de ONMB. O progresso dessa patologia de etiologia não completamente conhecida, que põe em risco a saúde e bem-estar do paciente. Portanto é necessário o conhecimento de protocolos e terapêuticas para prevenção e redução do risco de evolução da ONMB.

Atualmente não existe um tratamento totalmente eficaz para ONMB, podendo ser paliativo e com poucas chances de cura, mas sempre pensando na qualidade de vida do paciente, o que pode ser um desafio para o cirurgião-dentista (GAUDIN et al., 2015). O tratamento deve ser determinado levando em conta o estágio da doença, controlando a dor e o aumento da necrose, assim como o comprometimento de tecidos moles (KOTH et al., 2016).

A Sociedade Americana para Pesquisa de Osso dividiu a ONMB em três estágios: Estágio 1, tecido ósseo necrótico exposto e assintomático; Estágio 2, tecido ósseo necrótico exposto com envolvimento de tecidos moles adjacentes; Estágio 3, osso necrótico ligado a dor e infecção de tecidos moles, fratura patológica ou osteólise com extensão profunda à borda do osso cortical (AUBIN, 1998).

O risco do surgimento de osteonecrose está ligada ao acúmulo das doses da drogas. Os pacientes devem receber avaliação odontológica cuidadosa, incluindo exames radiográficos, e orientação quanto à possibilidade de desenvolvimento de ONMB.. A ênfase para o tratamento dos pacientes que recebem BF's endovenoso é diminuir o risco de ONMB, minimizando-se a necessidade de procedimentos cirúrgicos. Os pacientes, nesses casos, devem ser muito bem orientados quanto aos cuidados necessários à manutenção da saúde bucal e quanto aos métodos de

higienização, e devem ser avaliados clínica e radiograficamente, de preferência antes do início da terapêutica farmacológica. O tratamento odontológico que inclui restaurações, tratamento endodôntico ou procedimentos cirúrgicos deve ser realizado previamente ao início da terapia com BFs (ADA, 2006).

A problemática da pesquisa consiste no seguinte questionamento: Os bisfosfonatos realmente são medicamentos que ocasionam efeitos colaterais graves, como a osteonecrose dos maxilares?

Justifica-se a eleição do tema em razão da identificação de poucos estudos, na literatura científica de odontologia, relacionados à relação entre os bisfosfonatos e a osteonecrose dos maxilares, levando em consideração principalmente malefícios advindos desses fármacos e os principais efeitos colaterais que podem apresentar pacientes que se utilizam desse medicamento.

É de suma importância que sejam realizadas pesquisas contínuas em prol de chegar a uma conclusão precisa sobre o uso de bisfosfonatos em pacientes oncológicos ou com enfermidades nos ossos e sua relação com a osteonecrose dos maxilares.

Dessa forma, há a necessidade de que os médicos responsáveis pela prescrição de bisfosfonatos nos mais diversos tipos de enfermidade, como a osteoporose, realizem o devido aconselhamento aos seus pacientes, principalmente no que se refere ao fato de posteriores complicações, em consequência do uso desses fármacos, como danos à saúde oral, ao tratamento dental e, especialmente na redução da qualidade de vida (GALLAGHER, 2014).

Ainda, se justifica a importância de profissionais da saúde estarem sendo continuamente capacitados e aptos a realizarem o alerta relacionado aos tratamentos alternativos de seus pacientes com relação ao tratamento, sua duração e os custos advindos da utilização desses fármacos, em especial informando ser os bisfosfonatos causadores de osteonecrose dos maxilares (NAIR, 2015).

A pesquisa é pertinente, servindo de base para fundamentação de posteriores pesquisas de acadêmicos da área de saúde, em especial, de odontologia, relacionadas às causas e os tratamentos dentários de pacientes portadores de osteonecrose dos maxilares.

CONCEITO E UTILIZAÇÃO DE BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são medicamentos usados para o controle da osteopenia, com a finalidade de prevenir a osteoporose, pois a partir do momento em que há a incorporação desse medicamento na matriz óssea, simultaneamente com os íons minerais, como por exemplo, o cálcio, as moléculas de bisfosfonatos passam a integrar

a estrutura óssea sendo reabsorvidas no período em que ocorre a remodelação esqueleto de forma natural (CONSOLARO, 2014).

Estes fármacos são utilizados de forma bastante ampla no tratamento de enfermidades caracterizadas pela perda de mineral ósseo em consequência da ascensão da reabsorção óssea. Esse é o principal medicamento utilizado para tratar seres humanos portadores de osteoporos, assim como as doenças ósseas crônicas, ressaltando-se a doença de Paget ou as metástases ósseas osteolíticas (SAMPAIO, 2014).

No momento em que as moléculas de bisfosfonatos são deslocadas com os componentes isolados dos ossos, através do citoplasma dos clastos ocorre a indução de vários eventos de ordem bioquímica, dotadas da capacidade de criar a sua apoptose. Salienta-se que existe uma espécie de morte natural através da fragmentação da estrutura, mesmo sem haver o derramamento das enzimas ou o derramamento de moléculas que proporcionam inflamações, diminuindo o índice de reabsorção óssea, e consequentemente sua velocidade, referente a remodelação. Dessa forma, os bisfosfonatos estão aptos a realizar a contribuição de modo pautado na eficácia do controle de um *turnover* ósseo extremamente acelerado, prevenindo a osteopenia e a osteoporose (LEE, 2011).

No que se refere aos efeitos dos bisfosfonatos, há conforme Consolaro (2014, p.3) três etapas principais: a etapa tecidual, a etapa celular e a etapamolecular. Estes medicamentos proporcionam a redução da extensão das regiões em reabsorção e a profundidade nas áreas erodidas, diminuindo de forma considerável a atividade clástica, primeiramente a inibição do recrutamento de células em direção à superfície óssea, inibição da atividade celular; redução do tempo vital por meio da indução da apoptose, além da alteração da troca mineral quando há a reabsorção óssea.

Os bisfosfonatos podem ser compreendidos como uma espécie de reguladores da remodelação óssea que ocorre de modo descontrolado, conforme se observa em uma diversidade de processos patológicos, podendo ressaltar a osteopenia e a osteoporose originada por carência estrogênica, sendo caracterizada como típica da menopausa. Nestas pessoas, o devido controle na formação e na atividade dos clastos permite uma espécie de reequilíbrio no processo de formação e no processo da reabsorção óssea, extremamente fundamentais para a manutenção dos ossos. Salienta-se que, a utilização de bisfosfonatos objetiva o restabelecimento de uma fisiologia óssea muito próxima da normalidade. Clinicamente, restabelece-se uma condição de conforto e qualidade de vida para os pacientes usuários da droga. Infere-se que, os bisfosfonatos não são drogas anti-remodelação óssea, mas sim moduladoras ou reguladoras do processo (CONSOLARO, 2014).

Além de reduzir consideravelmente a metástase óssea, outros benefícios dos bisfosfonatos são os seguintes: prevenção de fraturas patológicas, redução da dor e melhora na qualidade de vida do paciente. Os bisfosfonatos mais utilizados são o pamidronato e o ácido zoledrônico, que são análogos do pirofosfato. Entre estes, o ácido zoledrônico, mais usado em metástases ósseas, é a medicação mais potente. (Agrillo et al., 2012).

BISFOSFONATOS APROVADOS NO BRASIL

Conforme a Anvisa (2013) os bisfosfonatos que já estão aprovados e prontos para a utilização são os seguintes:

- Alendronato;
- Ibandronato;
- Risedronato;
- Pamidronato;
- Clodronato;
- Ácido zoledrônico.

Esse rol de bisfosfonatos, conforme a ANVISA, não inclui o etidronato, ou seja, esse medicamento não possui o devido registro vigente, que o autoriza, para uso no território Brasileiro.

O Alendronato, o ibandronato, o risedronato e o ácido zoledrônico apresentam suas indicações de modo expresso em suas bulas, com a finalidade de tratar diversas doenças, como a osteoporose presente em pessoas do sexo feminino, posteriormente a menopausa, com o objetivo de prevenir o aparecimento de lesões, ou seja, de fraturas. O pamidronato é indicado para tratar para o crescimento da atividade osteoclástica, podendo citar as metástases ósseas, o mieloma múltiplo, a hipercalcemia devido tumor e enfermidade óssea de Paget. E por último, o Clodronato é indicado em prol de tratar o crescimento da reabsorção óssea em razão de enfermidades malignas, independentemente de haver ou não a hipercalcemia. (ANVISA, 2013).

A Anvisa faz diversos alertas sobre os principais riscos do uso de bisfosfonatos, reforçando que seja cada vez mais reforçada a promoção da utilização de modo seguro, alicerçado na racionalidade desses fármacos. Nesse sentido, deve ser destacada uma maior atenção pelos profissionais da área de saúde, devendo estes notificar as principais suspeitas das reações adversas associadas com a utilização de bisfosfonatos, em especial, aquelas reações consideradas como gravíssima (WANG et. al. 2007).

Osteonecrose: principais causas, formas de prevenção e tipos de tratamentos

Inicialmente é válido identificar o conceito de osteonecrose. Essa doença pode ser compreendida como aquela em que se evidencia a “morte” do tecido ósseo.

Conforme estudos, a osteonecrose pode ser causada por diversos fatores, embora seja mais frequente em pacientes oncológicos, principalmente de cabeça e de pescoço, devido o tratamento expor os indivíduos à procedimentos radioterapia, sendo definida esta osteonecrose, também de radionecrose em alusão ao procedimento supracitado (TORQUATO, 2020).

Nos casos em que a osteonecrose foi motivada pela utilização de medicamentos, a morte dos tecidos ósseos surgem após o paciente ser submetido a algum tipo de lesão na área da mucosa. Infere-se que o estágio inicial da osteonecrose caracteriza-se pela não cicatrização do tecido, sendo que nesse primeiro momento o paciente não sente nenhuma dor, tornando extremamente complicada a identificação da enfermidade de forma precoce, tornando a situação extremamente grave nos estágios posteriores com os pacientes apresentando dores, gostos desagradáveis na boca, afetando diretamente o paladar, além da dificuldade de realizar as refeições, podendo ainda surgir uma fístula, localizada no lado exterior da boca (WEINSTER et. al. 2009).

O tratamento da osteonecrose depende muito de qual estágio se encontra a enfermidade, podendo ser realizada a cirurgia objetivando a retirada do tecido que se encontra necrosado, ou com a aplicação de laser transoperatório, pois além de haver o controle das infecções, estão sendo buscados diversos outros modos de obstacularizar a enfermidade, para que não venha a se manifestar posteriormente, como ocorre com os tratamentos convencionais, que são meros paliativos para a osteonecrose na maioria dos casos (CONSTANZO, 2015).

Por meio do quadro 1, conforme a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (AAOMS) as características do estágio clínico da Osteonecrose Mandibular induzida por bisfosfonatos e o tratamento para cada estágio:

Estágios de ONMB e seus tratamento		
Risco	Apresentação clínica	Conduta
	Sem exposição óssea	Orientações ao paciente
1	Exposição óssea assintomática com pequena inflamação de tecido mole.	Orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas e acompanhamento criterioso.
2	Osso exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente.	Orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas, antibioticoterapia, desbridamento ósseo superficial e acompanhamento criterioso.
3	Osso exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente, podendo apresentar osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou fraturas patológicas e fístulas extraorais.	Orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas, cirurgias paliativas e acompanhamento criterioso.

Quadro 1 - Estágios clínicos da Osteonecrose Mandibular induzida por bisfosfonatos e o respectivo tratamento

Fonte: AAOMS (2017).

Conforme o quadro 1 é possível identificar as fases da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, demonstrando as formas de exposição dos osso e sintomas, além das informações para os pacientes sobre as principais formas de conduta em cada estágio da enfermidade.

A associação da osteonecrose dos maxilares devido ao uso de bisfosfonatos

A osteonecrose mandibular ou dos maxilares pode ser definida como um efeito colateral dos bisfosfonatos, embora isso não tenha sido, ainda, aceito de forma unânime, pois o mecanismo dessa relação ainda não foi totalmente elucidada. Um processo de patogênese proposto sugere que a inibição do papel dos osteoclastos recebendo a mediação por meio da ação dos bisfosfonatos proporciona um decréscimo da reabsorção óssea inibindo a remodelação adequada do osso, resultando, dessa forma, em locais de acúmulo de microfraturas e uma considerável diminuição em várias propriedades de ordem mecânica dos ossos. Dessa forma, torna-se imprescindível analisar de forma minuciosa a associação existente entre os bisfosfonatos e a osteonecrose mandibular e nos maxilares, reconhecendo o grupo de pessoas de risco, por meio dos sinais e dos sintomas, além do devido

estabelecimento dos protocolos relacionados a prevenção e a terapia (WEINSTEIN et. al. 2009).

A partir de 2004, ascende significativamente no campo odontológico questionamentos referentes a aspectos que podem ser capazes de ocasionar a morte do tecido ósseo. Diversas pesquisas analisaram que a utilização de forma contínua dos bifosfonatos indicariam para o surgimento de casos novos. O fármaco é bastante utilizado em diversas pessoas portadoras da osteoporose e em tratamento de enfermidades cancerígenas que já se encontram em grau de metástases.

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) definiu no ano de 2007, de forma inicial a osteonecrose dos maxilares diretamente relacionadas a utilização de bifosfonatos, sendo que, posteriormente, em sua última Position Paper, realizado no ano de 2014, recomendou que fosse realizada a alteração da designação BRONJ, para Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), em razão, principalmente, ao aumento considerável do número de casos de osteonecrose dos maxilares originados por outros fármacos, e não somente pelos diversos tipos de bifosfonatos, nomeadamente pelo denosumab e alguns antiangiogénicos (PINTO, 2012).

Diversos estudos na atualidade tem procurado demonstrar os principais fatores que são considerados de riscos, relacionados com as fraturas femorais consideradas pela atipicidade que surgem devido ao uso, em longo prazo, de bisfosfonatos, assim como também a possibilidade de ocorrer a osteonecrose da mandíbula relacionada diretamente a utilização desse tipo de medicamento.

A Osteonecrose dos maxilares está diretamente associada ao uso de fármacos, ou seja, é considerada como uma espécie de enfermidade que é induzida pela utilização de medicamentos, principalmente pela utilização de Bisfosfonatos, para diversos tipos de câncer. Mesmo sendo de incidência bastante rara, a MROJ é capaz de representar uma morbidade severa. Em razão de ser determinada por múltiplos fatores apresenta diversos fatores que podem ocasionar o seu avanço. No que se refere ao seu aspecto clínico é apresentada como locais de exposição óssea nas regiões maxilofaciais, as quais não possuem o poder de cicatrização em um lapso temporal de 8 semanas, sendo que diversas vezes apresenta sintomas como a dor, além de ser capaz de afetar diretamente o tecido mole que se encontra nas adjacências (BARRIVIERA, 2018).

Pesquisas revelam que a frequência que são constatadas a osteonecrose dos maxilares nas pessoas portadoras da osteoporose é inferior ao número de 0.001% de pessoas por ano para BF's por meio da via oral e de 0.04% para BF's do tipo intravenoso. A incidência de ONJ é de 1.04-1.69% a cada 100.000 pacientes por ano para bifosfonatos do tipo oral e para aqueles intravenosos podem chegar em

0-90 para 10.000 pacientes ao ano. A osteonecrose induzida por medicamentos é muito mais comum na mandíbula (70.6%) que na maxila (27.2%), podendo ocorrer concomitantemente na mandíbula e maxila (2.2%). Bifosfonatos **têm predileção por ossos** com alta capacidade de remodelação. Os Ossos como o processo alveolar são estimulados aproximadamente 10 (dez) vezes a mais que os demais ossos humanos solicitando que seja realizada uma incidência maior de MRONJ na região dos maxilares. No que se refere aos principais grupos que são afetados pela osteonecrose as mulheres posteriormente a menopausa são os seres humanos mais acometidas em razão do câncer nas mamas e, principalmente, a osteoporose (BROZOSKI, 2012).

A prevalência de osteonecrose associada ao tratamento com bisfosfonatos é de 0,019%, ou seja, 1.9 casos para cada 10.000 pacientes. Estima-se que a incidência em tratamentos prolongados com zoledronato, chega a 1% e quanto ao alendronato, via oral, seja em torno de 0,1%, podendo aumentar para 0,21% quando este tratamento se estende por mais de 4 anos (SANTOS, 2020).

A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos orais para o tratamento de osteoporose é relatada com uma baixa frequência. No entanto cerca de 95% dos casos descritos ocorreram em pacientes que receberam altas doses de bisfosfonatos por meio de via endovenosa. Os outros 5% dos casos relatados foram em pacientes com osteoporose recebendo baixas doses desses medicamentos por via oral (RIBEIRO, 2011).

Em suma, a utilização por um longo período de bisfosfonatos por meio de via endovenosa pode ser um fator de desencadeamento para a osteonecrose dos maxilares, necessitando-se, um acompanhamento próximo dos médicos e odontólogos.

Coelho et.al. (2010, p. 101) contribui teoricamente sobre a relação da osteonecrose dos maxilares com a utilização de bisfosfonatos:

A osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bifosfonatos é uma condição rara. No entanto, produz uma morbilidade significativa e afecta profundamente a qualidade de vida dos pacientes. O crescente número de casos exige uma maior atenção por parte da comunidade médica, sendo muito importante a intervenção do médico dentista na prevenção, diagnóstico e tratamento desta patologia. Apesar dos esforços por parte da comunidade científica internacional subsistem ainda muitas questões por responder, tal como o conhecimento do mecanismo molecular subjacente ao desenvolvimento da osteonecrose, o tratamento mais adequado e a melhor forma de prevenir este processo em pacientes que necessitam de ser submetidos a procedimentos cirúrgicos dentoalveolares.

O tempo prolongado de tratamento com bisfosfonatos apresenta-se como um fator de risco adicional, sendo que pacientes que serão submetidos ao tratamento com bisfosfonatos deverão, de forma clínica, passar por consultas prévias com cirurgiões-dentistas objetivando a eliminação de todos os focos infecciosos. Exodontias ou quaisquer outros procedimentos traumáticos devem ser evitados

durante a quimioterapia. A interrupção do tratamento deve ser amplamente discutida pelos profissionais envolvidos, buscando elencar suas vantagens e desvantagens. Antibioticoterapia parece ser a maneira mais eficaz de controlar as lesões necróticas (DOTTO, 2011).

Salienta-se que, já são diversas as pesquisas relacionadas a associação entre a utilização de bisfosfonatos para tratar diversos tipos de doenças dos ossos e a osteonecrose dos maxilares. No entanto, ainda se observa pela pesquisa que não há unanimidade protocolar referente a essa associação.

METODOLOGIA

A metodologia da pesquisa é caracterizada como uma revisão bibliográfica, fundamentada na análise de diversas fontes, ressaltando-se, artigos científicos, monografias, dissertações, livros, além de consultas em sítios eletrônicos (internet) voltados para pesquisas científicas, como, por exemplo, a Scientific Electronic Library Online (SciELO), PUBMED, MEDLINE, dentre outras sobre as diversas teorias que constatem a relação existente entre os bisfosfonatos e a osteonecrose dos maxilares.

A pesquisa ainda pode ser entendida como qualitativa na qual as variáveis costumam ser direcionadas ao decorrer da investigação, procurando “desvelar” processos sociais pouco conhecidos, restritos a grupos particulares, sendo seu principal objetivo e indicação final, proporcionar a construção e/ou revisão de novas abordagens, novos conceitos e novas categorias relacionados ao fenômeno estudado (FERNANDES, 2014).

No que se refere a inclusão e exclusão de fontes da pesquisa foram utilizadas fontes de outros idiomas, no entanto, somente aqueles, devidamente, traduzidas para a língua portuguesa foram incluídas na presente pesquisa. Fontes anteriores ao ano de 2009 foram excluídas, procurando, desse modo, fundamentar a pesquisa em fontes mais atualizadas.

Foram encontrados 23 fontes sobre a temática da associação entre a osteonecrose mandibular e a utilização de bisfosfonatos, no entanto em razão do procedimento de inclusão e exclusão de fontes, somente foram utilizados na pesquisa 10 fontes, por meio da elaboração de um quadro, no qual se encontra o autor, local de publicação, metodologia utilizada e resultados.

RESULTADOS

Após analisar as diversas teorias, presentes em artigos científicos, monografias, dissertações, livros e consultas em sítios eletrônicos, analisando principalmente revistas científicas, referente a relação da Osteonecrose maxilar associada ao uso de

bisfosfonatos houve a necessidade de elaboração do quadro de número 2, o qual demonstra de modo objetivo, conforme se evidenciou na pesquisa essa relação entre o fármaco e a enfermidade.

Autor/ano/ Local de publicação	Tipo de pesquisa	Relação da utilização de bisfosfonatos com a osteonecrose mandibular
Brozowski, M. A. et.al. (2012) Revista Brasileira de Reumatologia	Pesquisa Qualitativa (Revisão sobre a ONMB, enfocando sua etiopatogenia e as formas reportadas de tratamento).	A osteonecrose em maxilares induzida por bisfosfonatos foi relatada pela primeira vez em 2003, quando foram demonstradas lesões ósseas em mandíbula e/ou maxila em pacientes que faziam uso de pamidronato ou zoledronato, descrevendo as lesões como decorrentes de efeito adverso desconhecido grave. Desde então, a osteonecrose mandibular passou a ser reconhecida como uma entidade com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes que utilizam esse fármaco. A variedade de sinais e sintomas clínicos dessa enfermidade, as medidas preventivas, os efeitos da interrupção do uso dos bisfosfonatos, bem como os indicadores de prognóstico e a etiologia dessa doença permanecem indefinidos.
Weinstein, R. S. et.al (2009) Pubmed	Pesquisa quantitativa (Foram examinados 51 espécimes de biópsia óssea obtidos após um ensaio de 3 anos, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de alendronato oral para prevenir a reabsorção óssea entre mulheres pós-menopáusicas saudáveis de 40 a 59 anos de idade. Os pacientes foram designados a um de cinco grupos: aqueles que receberam placebo por 3 anos; alendronato na dose de 1, 5 ou 10 mg por dia durante 3 anos; ou alendronato na dose de 20 mg por dia por 2 anos, seguido de placebo por 1 ano. Secções planas não descalcificadas fixadas em formalina foram avaliadas por métodos histomorfométricos ósseos.	O tratamento a longo prazo com alendronato está associado a um aumento no número de osteoclastos, que incluem osteoclastos gigantes distintos, hipernucleados e destacados que estão em apoptose prolongada.

Passeri L.A et al (2011) Revista Brasileira de Reumatologia	Pesquisa qualitativa (revisão literária)	Existem evidências da associação do uso dos bisfosfonatos e a osteonecrose avascular dos maxilares. Na literatura, há relatos de ocorrência variando de 0,8% a 12%, dos pacientes, na sua maioria em uso prolongado.
Pinto, C.S.M. Scielo	Pesquisa qualitativa (Revisão literária)	A Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos é uma patologia de surgimento relativamente recente e tem uma incidência percentualmente reduzida. As opiniões convergem quanto à multifatorialidade da sua fisiopatologia, no entanto, um longo caminho há ainda a percorrer para que se compreenda quais os mecanismos realmente envolvidos no seu desenvolvimento.
Barriviera R.A. (2018) Scielo	Pesquisa qualitativa (Revisão literária)	Embora recentemente descrita, já existe um grande conhecimento acumulado sobre MRONJ. No entanto, as informações presentes na literatura carecem de sistematização, o que torna difícil a compreensão da doença.
Santos, W.B. et.al. (2020) Revista Eletrônica Acervo Saúde	Estudo de caso de um Paciente do sexo feminino, 67 anos que compareceu ao serviço de Estomatologia devido à presença de lesão em maxila. Na história médica relatou fazer o uso de tratamento para osteoporose há 4 anos, com Alendronato de Sódio. Ao exame físico, foram observadas áreas necróticas com extensa exposição óssea em rebordo maxilar. Inicialmente foi proposto tratamento conservador, com bochechos diários com Clorexidina 0,12% e acompanhamento mensal, pois a paciente não relatou sintomatologia e não apresentou sequestro ósseo. No entanto, cinco meses após, o osso encontrou-se sequestrado, sendo então necessária a realização da intervenção cirúrgica	A osteonecrose dos maxilares pode ocorrer devido ao uso prolongado de bifosfonatos.

Ribeiro R.C. et.al (2011) Revista de Odontologia da UNESP	Relata de caso de uma paciente que fazia uso de alendronato por via oral, por um período de aproximadamente dez anos, para tratamento de osteoporose. Na evolução do caso, verificou-se exposição óssea em região de palato duro e corpo de mandíbula, associada a quadro de dor. Foi conduzida uma revisão da literatura pertinente e o manejo da condição é discutido.	Aproximadamente 95% dos casos descritos ocorreram em pacientes que receberam altas doses dessas drogas por via endovenosa. Os outros 5% dos casos relatados foram em pacientes com osteoporose recebendo baixas doses desses medicamentos por via oral
Dotto M.L. et.al (2011) Sielo	Relato de caso: Paciente de 42 anos, leucoderma, gênero feminino, diagnosticada há oito anos com carcinoma ductal invasor da mama. Após quatro anos do uso contínuo de bisfosfonatos, evoluiu com quadro de dor na cavidade oral e halitose. Ao exame clínico, apresentava ulceração da mucosa e exposição óssea na maxila. Além da interrupção do uso de bisfosfonatos, o tratamento instituído foi antibioticoterapia, debridamento cirúrgico e medidas tópicas de higiene oral, porém sem regressão da lesão já estabelecida.	O tempo prolongado de tratamento com o fármaco apresenta-se como um fator de risco adicional.
Carvalho (2018) Ces Odontologia	Pesquisa qualitativa (Revisão literária)	Atualmente sabe-se que também está vinculada ao uso de outro antirresorptivo (denosumabe) e de antian-giogênico (bevacizumabe). Não se sabe ao certo qual é o mecanismo de desenvolvimento e ainda não existe um protocolo único de tratamento definido, mas existem diversos trabalhos sendo publicados sobre o tema.

<p>Coelho A.I. et.al (2010) Revista Portuguesa de Estomatologia, medicina dentária e cirurgia maxilofacial</p>	<p>Pesquisa qualitativa (Revisão literária)</p>	<p>A osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bifosfonatos (OMAB) é uma entidade clínica caracterizada por uma região de osso exposto necrótico, na área maxilofacial, que persiste mais de oito semanas sem cicatrizar (após a identificação por um profissional de saúde), em pacientes que tomaram ou estão a tomar BFs, e que não têm história clínica de radioterapia cervico-facial. A maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares tem sido associada à utilização de formulações intravenosas, que apresentam potência e biodisponibilidade mais elevadas que as formulações orais.</p>
--	---	--

Quadro 2. Relação da Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos

Fonte: Próprio autor (2020)

Conforme se evidencia pela presente pesquisa bibliográfica, ainda não é possível uma identificação precisa no que se refere à relação que existe entre a utilização de bisfosfonatos e a osteonecrose dos maxilares, embora já se tenha presente na literatura demonstrações dessa associação, demonstrando até mesmo o fato de biosfosfatos venosos serem mais potenciais para necroses que a ingestão oral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considera-se de suma importância, após a pesquisa, que é de fundamental importância de que o cirurgião-dentista procure sempre uma comunicação efetiva com os médicos, pois estes são dotados de competências para realizar a prescrição de fármacos com os pacientes, sendo, desse modo, fundamental para o estabelecimento de um tratamento de forma preventiva no combate a Osteonecrose das mandíbulas, anteriormente ao início de terapias pro meio de medicamentos.

Constatou-se na pesquisa que o tratamento a longo prazo com o alendronato, uma espécie de bisfosfonato, está associado a um aumento qunatitativo no número de osteoclastos, os quais incluem osteoclastos de tamanho gigantes distintos, hipernucleados e destacados que se encontram em apoptose prolongada. Além disso também aponta-se na literatura o fato de a maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares serem associada à utilização de formulações intravenosas, que apresentam potência e biodisponibilidade mais fortes que as formulações orais.

No entanto para que se tenham um protocolo preciso e definido há a necessidade de mais pesquisas experimentais, de diversas modalidades, como pesquisas in vitro, estudos em seres humanos e estudos clínicos, pois somente dessa forma poderá haver uma maior compreensão no que se refere ao desenvolvimento da osteonecrose nos maxilares.

REFERÊNCIAS

AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007

ADA. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. J Am Dent Assoc 2006

Aubin, J.E., Liu, F., and Malaval, L. 1995. Osteoblast and chondroblast differentiation. Bone, 17: 775-83S.

AGRILLO, A., FILIACI, F., RAMIERI, V., RICCARDI, E., QUARATO, D., RINNA, C., GENNARO, P., CASCINO, F., MITRO, V. & UNGARI, C. Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 16, 1741-1747, 2012.

BARRIVIERA, Fernando A. **Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (MRONJ): O Estado da Arte.** 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

COELHO, Ana Isabel Coelho; GOMES, Pedro de Sousa; FERNANDES, Maria Helena. **Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica.** Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial. Volume 51, Nº2, 2010. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1646289010700935?token=AB35BC6910664B0F4195C5424EC1C51822881D337DE3C170DCD64DD6C7D39D830B027FC5D4B976FB2A60BDB7DDEA3FC2>> Acesso em 4 de agosto de 2020.

CONSOLARO, Alberto. **Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários.** Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial vol.18 no.9, 2014.

COSTANZO, M., CISTERNA, B., VELLA, A., CESTARI, T., COVI, V., TABARACCI, G. & MALATESTA, M.. Low ozone concentrations stimulate cytoskeletal 41 organization, mitochondrial activity and nuclear transcription. European Journal of Histochemistry, 59, 2015.

DOTTO, Marcelo Luis. **Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso.** RFO UPF vol.16 no.2 Passo Fundo Mai./Ago. 2011. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1413-40122011000200021&script=sci_arttext . Acesso em 13 de agosto de 2020.

FERNANDES, Lierka Kallyane Ramos. **Método De Pesquisa Qualitativa: Usos e Possibilidades**. Psicólogo, [S.l.]. (2014). Disponível em: <<https://psicologado.com.br/psicologia-geral/introducao/metodo-de-pesquisa-qualitativa-usos-e-possibilidades>>. Acesso em 6 Mai 2020.

Gallagher L, Naidoo P. **Prescription drugs and their effects on swallowing**. Dysphagia (2014);

LEE, K. et al. **Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion**. Angle Orthod., Appleton, v. 86, no. 8, 2011.

Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. J Dent Educ 2008

Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. J Can Dent Assoc. 2005

MIGLIORATI CA. et al., Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy, Cancer, v. 104, p. 83-93, 2005.

Nair K. **What patients want to know about their medications; focus group study of patient and clinician perspectives**. Can Fam Physician (2002)

Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer on intravenous bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2007

WEINSTEIN RS, Robertson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. N Engl J Med. 2009

Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. Gerodontology. 2012.

PASSERI, Luis Augusto. BÉRTOLO, Manoel Barros. ABUABARA, Allan. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. Revista Brasileira de Reumatologia, 2011. Disponível em:< <https://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a12>>. Acesso em 12 de agosto de 2020.

PINTO, Cláudia Sofia da Mota. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos**. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. Disponível em:<<https://eg.uc.pt/bitstream/scielo/10316/33581/1/Trabalho%20final%20imprimir.pdf>> Acesso em 23 de junho de 2020.

Ribeiro RC, Vitorino NS, Freitas PHL, Souza RCN. **Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case report**. Rev Odontol UNESP. 2011

SAMPAIO, Felipe Cavalcanti. **Mecanismos de ação dos bifosfonatos e sua influência no prognóstico do tratamento endodôntico**. Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre. v. 63, n. 4, 2014.

SANTOS, Wanderley Barros dos et. al. **Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso**. Revista Eletrônica Acervo Saúde. REAS/EJCH | Vol.12(2), 2020.

TORQUATO, Gabrielle. **Osteonecrose: causas, prevenção e tratamento**. Faculdade de Odontologia. Universidade de São Paulo, 2020. Disponível em:< <http://www.fo.usp.br/?p=48309>>Acesso em 12 de março de 2020.