

**FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS**  
**EMÍLIA FUKIKO NAYA**

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES**  
**CAUSADA POR BISFOSFONATOS**

**SÃO PAULO - SP**  
**2016**

**FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS**  
**EMÍLIA FUKIKO NAYA**

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES**  
**CAUSADA POR BISFOSFONATOS**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Implantodontia da Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas – FACSETE - Unidade São Paulo - SP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Especialista.

Área de concentração: Implantodontia

Orientador: Prof. Ms. Renato Carlos Bugar

**SÃO PAULO -SP**  
**2016**

Naya, EmiliaFukiko  
Osteonecrose dos maxilares causada por  
bisfosfonatos - 2016.  
44 f.

Orientador: Renato Carlos Bugar  
Monografia (Especialização) - Faculdade de  
Tecnologia de Sete Lagoas, 2016.

1. Bisfosfonatos. 2. Osteonecrose. 3.  
Osteoporose.

I. Título. II. Renato Carlos Bugar

**EMÍLIA FUKIKO NAYA**  
**OSTEONECROSE DOS MAXILARES CAUSADA POR BISFOSFONATOS**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Implantodontia da Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas – FACSETE - Unidade São Paulo - SP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Especialista.

Área de Concentração: Implantodontia

Data : 19/05/2016

Resultado : “B”

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Ricardo Vadenal

FACSETE

Prof. Renato Carlos Buger

FACSETE

Prof. Renato Martins Vaz de Almeida

FACSETE

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho

Aos meus pais (in memoriam) que sempre me incentivaram a progredir;

Ao meu filho Kenzo, luz da minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Meu sincero e carinhoso obrigado aos Mestres: Dr. Claudio J. Chedid, Dr. Ricardo Vadenal e Dr. Renato Martins Vaz de Almeida, pelo conhecimento compartilhado, as dúvidas esclarecidas, pela amizade e paciência que para comigo tiveram.

Agradeço ao Dr. Tadeu Olinto Andretta pelo convite e pela insistência para que eu participasse do curso, possibilitando que eu adentrasse em um novo desafio, o da Implantodontia.

Agradeço ao Dr. Renato Carlos Bugar, pela paciência durante as orientações.

Agradeço a dedicação clínicos dos professores: Dr. Américo, Dr. Everton Dr. Fábio, Dr. Paulo, Dra Roberta, incentivadores desta jornada.

Agradeço aos funcionários da clínica pelo pronto atendimento em tudo que sempre necessitei, pela gentileza e pelo carinho que sempre me dedicaram.

"Feliz daquele que, no final do dia, consegue ouvir os aplausos da sua consciência."

Autor desconhecido.

NAYA, E. F. **Osteonecroses maxilares causada por bisfosfonatos**. 2016. 44p. Monografia (Especialização em Implantodontia) - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, Unidade Belém, São Paulo - SP.

## **RESUMO**

Bisfosfonatos são medicamentos sintéticos atuantes na inibição da reabsorção óssea, usados para tratar osteoporose e enfermidades similares. Apesar da importante aplicabilidade o medicamento apresenta como efeito adverso a osteonecrose. Experimentos relacionam a osteonecrose dos maxilares ao uso dos bisfosfonatos. Este trabalho tem como objetivo o levantamento científico da correlação do uso de bisfosfonatos e o aparecimento da osteonecrose em maxilares. Os resultados levaram as seguintes conclusões: bisfosfonatos é a primeira droga indicada para o tratamento da osteoporose em todo o mundo; ação dos bisfosfonatos é apoptose dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção e aumentando a massa óssea; os bisfosfonatos reduzem a vascularização do osso, provocando a osteonecrose; o diagnóstico é realizado por meio de exame laboratorial na mensuração dos níveis séricos de C-telopeptídeos do colágeno tipo I (CTX), exame clínico e diferencial; a prevenção é ótimo aliado para evitar a osteonecrose.

**Palavra-chave:** Bisfosfonatos, Osteonecrose, Osteoporose.

NAYA, E.F. **Jaw osteonecrosis caused by biphosphonates**. 2016. 44p. Monografia (Especialização em implantodontia) - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, Unidade Belém, São Paulo - SP.

### **ABSTRACT**

Biphosphonates are synthetic medication which act inhibiting bone reabsorption, used in the treatment of osteoporosis and similar illnesses. Despite its important applicability, the medication presents osteonecrosis as an adverse effect. Experiments connected jaw osteonecrosis to the use of biphosphonates. This work aims to analyze existing data in scientific literature that correlates the use of biphosphonates and jaw osteonecrosis. The results led to the following conclusions: the use of biphosphonates are the first drug indicated for the treatment of osteoporosis in the whole world; the action of biphosphonates is the osteoclasts's apoptosis, reducing reabsorption and increasing the bone mass. Biphosphonates reduce the bone vascularization, causing osteonecrosis. The diagnosis is made through laboratorial examination of the serum levels of type I collagen's C-telopeptides (CTX), differential and clinical examination; prevention is a great ally on avoiding osteonecrosis.

**Key-words:** Bisphosphonate, Osteonecrosis, Osteoporosis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química dos bisfosfonatos.....	18
Figura 2-Bisfosfonatos aprovados para uso nos Estado Unidos.....	21
Figura 3-Osso exposto clinicamente evidente.....	28
Figura 4-Radiografia panorâmica mostrando osso exposto clinicamente evidente.....	28
Figura 5-Osso exposto clinicamente evidente.....	28
Figura 6-Exposição cirúrgica do osteonecrose. Como comumente observado, extensão real do osso necrosado foi maior do que que visível através da mucosa. Nota, demarcação clara das necrótica e osso viável.....	31
Figura 7-Radiografia panorâmica no pré-operatório.....	31
Figura 8-Radiografia panorâmico Pós-operatório. A comparação com a radiografia pré-operatório pela quantidade de osso necrosado removido no momento da cirurgia e extração do dente 34.....	32

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2 PROPOSIÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1 TECIDO ÓSSEO</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2 OSTEOPOROSE</b> .....	<b>15</b>
<b>3.3 BISFOSFONATOS</b> .....	<b>16</b>
<b>3.4 OSTEONECROSE CAUSADA POR BISFOSFONATOS</b> .....	<b>22</b>
<b>3.4.1 Diagnóstico</b> .....	<b>24</b>
<b>3.4.2 Prevenção</b> .....	<b>26</b>
<b>3.4.3 Tratamento</b> .....	<b>27</b>
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	<b>35</b>
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>41</b>

## 1INTRODUÇÃO

A perda dos dentes é comum em pessoas idosas, principalmente por doenças periodontais. As pessoas que por algum motivo ficaram edentadas possuem os recursos da Implantodontia, que cada vez mais vem atuando para oferecer a recuperação da funcionalidade da mastigação e estética, por meio dos implantes dentários, com isso favorecendo a qualidade de vida dos indivíduos.

O idoso está propenso à osteoporose, doença instalada nos ossos devido ao envelhecimento das células, é uma doença degenerativa que enfraquece o metabolismo das células ósseas, provocando fragilidade à massa óssea.

No tratamento da osteoporose, os médicos recomendam o uso de bisfosfonatos, fármacos indicados em decorrência da ação na matriz óssea fortalecendo o osso cortical, esses medicamentos são indicados tanto no tratamento como na prevenção da doença, com esse tratamento é possível reduzir fraturas, no entanto o efeito da droga sobre a massa óssea tem revelado altos índices de osteonecrose, principalmente nos maxilares, que passam a receber pouca nutrição por meio do osso medular, prejudicando a integridade dos mesmos e causando a necrose.

O diagnóstico da osteonecrose em decorrência do uso de bisfosfonatos pode ser realizado de acordo com o histórico do paciente, levando em considerações características como a exposição óssea na região dos maxilares, que por meio de exame clínico fica claro, ou ainda por meio de exame radiográfico aparece os sinais mais evidentes. Ou ainda devido aos sintomas de dor ou de infecções adjacentes da região do osso em processo de necrose.

## **2 PROPOSIÇÃO**

Este estudo tem como proposição apresentar uma revisão de literatura sobre a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 TECIDO ÓSSEO

O pico de massa óssea é atingido logo após o término do crescimento linear do indivíduo o que ocorre por volta dos 30 anos de idade. E é determinado pela combinação da genética, nutrição, atividade física e estado hormonal. Porém, fatores ambientais influenciam na massa óssea final do indivíduo sendo esta maior no homem do que na mulher (NOTELOVITZ, 1987).

Os osteoclastos são células extensas, móveis, multinucleadas e extensamente ramificadas. As ramificações são irregulares, com forma e espessura variáveis. A ação conjunta dos osteoclastos com osteoblastos estabelece o processo de crescimento ósseo, atuando na reabsorção de osso já existente e na acumulação de novo tecido ósseo. Geralmente, nas áreas de reabsorção de tecido ósseo encontram-se porções dilatadas de osteoclastos, formando uma depressão da matriz óssea conhecidas como lacunas de Howship (DUCY *et al.*, 2000).

Os osteócitos se desenvolvem a partir de osteoblastos, que secretam cristais de hidroxiapatita em uma matriz colágena conhecida como osso mineralizado, é uma célula terminal com uma vida útil de aproximadamente 150 dias. Os osteoclastos reabsorvem o osso não vital e liberam citocinas como a proteína morfogenética óssea e insulina como fatores de crescimento 1 e 2 (ILG1 e ILG2), que normalmente induzem as células-tronco mesenquimais e o osteoblasto pré-mitótico a se diferenciarem em osteoblastos formando osso ativo. Qualquer interrupção desse ciclo homeostático pela inibição efetiva de reabsorção óssea resulta em acúmulo de osteócitos não vitalizados e micro fraturas de matriz mineral (MARX,

2003).

A remodelação óssea é uma função fisiológica que ocorre no osso normal. Ela remove micro lesões e substitui osso danificado com o novo tecido ósseo elástico. Esta função ocorre dentro de pequenos compartimentos chamados "unidade óssea multicelular". Estas unidades são compostas de osteoblastos, osteoclastos e os vasos sanguíneos (MIGLIORATI *et al.*, 2005).

O tecido ósseo é o componente principal do esqueleto, tendo como principal função a locomoção, o suporte mecânico do diafragma e, por conseguinte respiração, apoio e proteção do cérebro, medula espinhal, coração e pulmões e apoio de hematopoiese na medula óssea. Além dessas funções, os ossos funcionam como reservatório de cálcio, fosfato, bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato em pequenas quantidades, armazenando-os ou liberando-os de maneira controlada, para manter constante a concentração desses importantes íons nos líquidos corporais. Reparação de fraturas e outros defeitos ósseos e anexos para os músculos, ligamentos e tendões (COHEN, 2006)

O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo formado por células e material extracelular calcificado, sendo estes a parte inorgânica que representa cerca de 50% do peso da matriz óssea. Os cristais que se formam pelo cálcio e o fósforo têm a estrutura da hidroxiapatita. Tem destaque entre os biomateriais usados pela medicina e odontologia por servir como substituto ósseo na implantodontia. Os íons da superfície do cristal de hidroxiapatita são hidratados, existindo, portanto, uma camada de água e íons em volta do cristal. Essa capa, facilita a troca de íons entre o cristal e o líquido intersticial. Os cristais de matriz óssea mostram imperfeições e não são exatamente iguais à hidroxiapatita que se encontra nos minerais das rochas. A parte orgânica da matriz é formada por fibras

colágenas (95%) constituídas de colágeno do tipo I e por pequena quantidade de proteoglicanos e glicoproteínas. As glicoproteínas do osso podem ter alguma participação na mineralização da matriz. Outros tecidos ricos em colágeno tipo I, mas que não contêm essas glicoproteínas, normalmente não se calcificam. Em virtude de sua riqueza em fibras colágenas, a matriz óssea descalcificada cora-se pelos corantes seletivos do colágeno. A associação de hidroxapatita a fibras colágenas é responsável pela rigidez e resistência do tecido ósseo. O osso contém células distintas, os osteoblastos que são células formadoras do osso e os osteoclastos que são células de reabsorção óssea. Os osteoblastos são células que sintetizam a parte orgânica (colágeno tipo 1, proteoglicanos e glicoproteínas) da matriz óssea. Sintetizam osteonectina que facilita a deposição de cálcio e osteocalcina que estimula a atividade dos osteoblastos. Concentrando fosfato de cálcio e participando da mineralização da matriz, quando o osteoblasto é aprisionado pela matriz recém-sintetizada passa a ser chamado de osteócito. O osteoclasto encontra à matriz óssea, possuindo prolongamentos vilosos irregulares, tem formato de pregas subdivididas, são circundadas por uma zona citoplasmática, que é a zona clara, com poucas organelas e vários filamentos de actina. Nessa zona clara encontra-se a adesão do osteoclasto à matriz óssea dentro de um microambiente fechado, onde ocorre a reabsorção óssea. A função dele é secretar para esse microambiente fechado, o ácido (H<sup>+</sup>), colagenase e outras hidrolases que atuam no local, digerindo a matriz orgânica e dissolvendo os cristais de sais de cálcio. A ação dos osteoclastos ocorre por meio de citocinas (pequenas proteínas sinalizadoras que atuam localmente) e hormônios como calcitonina, que é um hormônio produzido pela glândula tireoide, e paratormônio, secretado pelas glândulas paratireoides. (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

### 3.2 OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma enfermidade crônica que está relacionada ao envelhecimento celular, desenvolvida em decorrência do desequilíbrio no processo fisiológico da remodelação óssea, quando ocorre maior reabsorção e menor formação de massa óssea. Resultando na deteriorização da microestrutura do tecidoósseo, tornando-o frágil e propenso aos riscos de fratura (WHO - World Health Organization, 1994).

A osteoporose afeta tanto homens como mulheres. As mulheres correm maior riscos no pós-menopausa, quando o hormônio sexual feminino, estrógeno, diminui provocando o desequilíbrio da densidade mineral do osso, as mulheres estão mais propensas a desenvolver a osteoporose que os homens, mas estes também sofrem com o desequilíbrio da mineralização óssea. No caso da osteoporose secundária muitos fatores podem estar relacionados, tais como hiperadrenocorticismo, glucocorticóides exógenos, hipogonadismo em homens jovens, hiperparatiroidismo, hipertireoidismo, hipopituitarismo, gravidez, má nutrição, má absorção, insuficiência renal, crônica, administração de heparina e atividade física reduzida (GIGUE`RE & ROUSSEAU, 2000).

O diagnóstico da osteoporose com base na avaliação da massa óssea é importante para estabelecer o risco de fratura e tomar decisões sobre as necessidades de instituir a terapia. A história médica e o exame físico são essenciais para avaliar os riscos de fratura. A avaliação laboratorial para causas secundárias de osteoporose deve ser considerada quando a mesma é diagnosticada. A medição mais comumente usada para diagnosticar a osteoporose e prevenir o risco de fratura baseia-se na avaliação da densidade mineral óssea (DMO) que é determinada

principalmente pelo teor de mineral do osso. O exame de densitometria de dupla emissão de Raio X (DXA) é o que mede com mais precisão o DMO, porém, este equipamento é de alto custo, requer espaço físico adequado e capacitação profissional para realização, limitando sua disponibilidade de utilização para a população (NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON OSTEOPOROSIS PREVENTION, DIAGNOSIS AND THERAPY, 2001).

Com o envelhecimento, o equilíbrio da remodelação óssea se volta para aumento de reabsorção e diminuição da formação, resultando em reduzida deposição de cálcio no osso provocando o desenvolvimento da osteoporose, principalmente em mulheres na pós-menopausa (KOLLET, DAR & LAPIDOT, 2007).

A osteoporose pode atingir a cavidade bucal e afetar os ossos maxilares provocando perda de massa óssea alveolar. Nesse sentido é importante que o cirurgião dentista compreenda os processos da osteoporose para que possa diagnosticar e atuar clinicamente de forma que a doença não prejudique tratamentos dentários (ARDAKANI & MIRMOHAMADI, 2009).

### 3.3 BISFOSFONATOS

Os tratamentos com bifosfonatos podem ser por via intravenosa (IV), utilizados principalmente no tratamento e gerenciamento das condições relacionadas ao câncer, incluindo hipercalcemia maligna, relacionados com as metástases ósseas associadas no contexto de tumores sólidos, tais como câncer de mama, de próstata, de pulmão, e de lesões líticas no cenário de mieloma múltiplo. Embora os bisfosfonatos não tenham mostrado melhoras para o câncer específico e a sobrevivência de pacientes, eles tiveram um efeito positivo significativo na qualidade de vida dos

pacientes com câncer avançado que envolve o esqueleto. Antes de 2001, o pamidronato (Aredia®) era a única droga aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da doença óssea metastática. Em 2002, o ácido zoledrônico (Zometa®) foi aprovado para esta indicação nos EUA FoodandDrugAdministration (FDA), quando foi elaborada a tabela de bisfosfonatos aprovados para uso em tratamento de patologias ósseas (BERESON *et al.*, 2002).

Os bisfosfonatos são uma nova classe de fármacos que têm sido cada vez mais recomendados para uso em pacientes com osteoporose, doença de Paget do osso, de hipercalcemia maligna, metástases ósseas osteolíticas e Mieloma Múltiplo. Porém, uma complicação significativa que aparece em doentes que recebem essas drogas é a osteonecrose dos maxilares. Com base em um número crescente de relatos de casos e avaliações institucionais, concluiu-se que o tratamento com bifosfonatos pode causar exposição de osso necrótico. Esta complicação geralmente se apresenta após simples cirurgias dento alveolares. A patogênese desta complicação parece estar relacionada com a profunda inibição da função dos osteoclastos da remodelação óssea. Os bisfosfonatos pamidronato (Aredia®) e zoledronato (Zometa®) estão em uma classe de drogas conhecidas como bisfosfonatos inibidores de reabsorção óssea. Seus efeitos são mediados por meio da inibição osteoclástica. O seu modo específico de inibir os osteoclastos é desconhecido, mas vários mecanismos têm sido investigados. Estes incluem a inibição do desenvolvimento de osteoclastos a partir de monócitos, o aumento da apoptose dos osteoclastos, estimulação do fator de inibição de osteoclastos, prevenção do desenvolvimento de osteoclastos a partir dos precursores da medula óssea, reduzindo a atividade dos osteoclastos na regulação da matriz diante de metaloproteinases. Sua ação de redução da atividade osteoclástica reduz a

reabsorção óssea e, assim, apoia as suas indicações, que incluem a redução da hipercalcemia em algumas malignidades e redução da osteólise em metástases ósseas e em alguns casos de doença de Paget (MARX, 2003).

A estrutura dos bisfosfonatos assemelham pirofosfatos. O paraclorofenol porção central do produto químico da estrutura de bisfosfonatos é essencial para ligação à hidroxiapatita e afinidade com o esqueleto. As variações químicas do lado lateral das cadeias  $R^1$  e  $R^2$  são um dos exemplos que podem ser observado na Figura 1 (MIGLIORATI *et al.*, 2005).

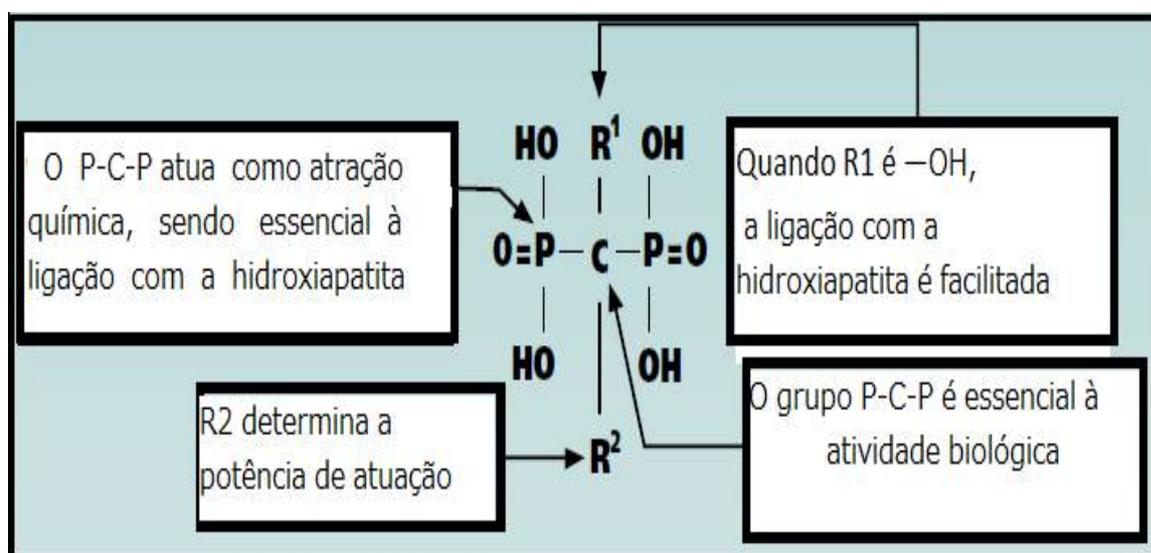


Figura 1 - Estrutura química dos bisfosfonatos

Os bisfosfonatos contêm uma ligação fosfato- carbono-fosfato (P-C-P) de base com duas cadeias laterais,  $R^1$  e  $R^2$  ligado a um átomo de carbono. A cadeia de

$R^1$ , geralmente um grupo hidrófilo, tem compostos que melhoram a afinidade com o osso, mas não tem qualquer efeito reabsorvente. A estrutura e conformação de  $R^2$  confere a potência de reabsorção do composto e determina a sua eficiência. A localização dos dois grupos em um mesmo átomo de carbono os identifica como bisfosfonatos gerais e os análogos do pirofosfato. Quando há alteração da cadeia lateral, existe uma enorme variação da estrutura, dando a cada bisfosfonatos características físico-químicas e biológicas próprias. Os bisfosfonatos são rapidamente eliminados da circulação sanguínea, ligando-se ao mineral ósseo e concentrando seletivamente no osso ou liberando hidroxapatita nos sítios de remodelação óssea ou, caso não incorporada à matriz óssea são eliminados na urina. Os bisfosfonatos podem ser separados em dois grandes grupos de acordo com a sua estrutura química e ação molecular. Os simples (clodronato, etidronato e tildronato) acumulam ATP não hidrolisado dentro dos osteoclasto e induzem apoptose (morte celular programada). Já os bisfosfonatos que possuem nitrogênio (pamidronato, risedronato, zoledronato e alendronato) inibem a síntese de esteróis através da via do mevalonato e induzem a apoptose dos osteoclastos. Os bisfosfonatos afetam a atividade metabólica do osso em níveis teciduais, celulares e moleculares. No tecido, marcadores bioquímicos têm demonstrado uma redução da reabsorção óssea. No nível celular, alvejam osteoclastos e perturbam a sua função inibindo sua mobilização e atividade na superfície óssea e reduzindo tempo de vida. Com isso, a reabsorção óssea é afetada. Em termos moleculares, estudos sugerem que a função osteoclástica é alterada pela interação dos bisfosfonatos com qualquer receptor da superfície da célula ou uma enzima intracelular (HEWITT & FARAH, 2007).

Os bisfosfonatos são análogos químicos do pirofosfato com a capacidade de

ligação ao osso e inibição da função dos osteoclastos. Atuam ligando-se à matriz mineral óssea exposta na sequência da ação osteoclástica. Devido ao fato de não serem metabolizáveis no organismo humano, a sua concentração é mantida e acumulada durante longos períodos na matriz óssea mineralizada, interrompendo a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Nos tecidos ósseos, os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea e diminuem o *turnover* ósseo. Na célula, os bifosfonatos atuam diretamente nos osteoclastos, inibindo a sua função por meio da inibição do recrutamento dos osteoclastos, da diminuição do tempo de vida dos osteoclastos e da inibição da sua atividade na superfície óssea. No nível molecular, os bifosfonatos atuam ligando-se com o receptor de superfície dos osteoclastos ou a uma enzima intracelular (RUGGIERO & DREW, 2007).

Os bisfosfonatos induzem a diferenciação e proliferação dos osteoblastos, o que pode indiretamente afetar o nicho de células-tronco e seu destino. Os bisfosfonatos passaram a ser usados para combater patologias com alto índice de reabsorção óssea – hipercalcemia neoplásica, doença de Paget e metastização óssea, na década de 1960 (MARX, CILLO & ULLOA, 2007).

Atualmente são fármacos de primeira escolha no tratamento da osteoporose, de acordo com Dannemann *et al.* (2007) mais de 2.000 milhões de pessoas no mundo são medicadas com bisfosfonatos.

Sobre os bisfosfonatos aprovados para o uso nos Estados Unidos. Marx, Cillo e Ulloa (2007) desenvolveram uma tabela mostrando nome genérico e comercial, como também o laboratório que desenvolveu, em seguida destaca a primeira indicação, depois a referência se contém ou não nitrogênio, na sequência destaca a dosagem e a via de administração, em seguida potencia relativa e finalizando com a data de aprovação pela FDA (Figura 2).

<b>Primeira indicação e informação sobre a dosagem dos Bisfosfonatos disponíveis</b>						
<b>Nome genérico /Com. /Lab.</b>	<b>Primeira Indicação</b>	<b>Contem Nitrogenio</b>	<b>Dose</b>	<b>Via adm.</b>	<b>Potência Relativa</b>	<b>Aprovação pela FDA</b>
<b>Etidronato (Didronel)-Novartis</b>	Doença de Pajet	Não	300 -750 mg dia por 6 meses	V O	1	1991
<b>Tiludronato (Skelid)</b>	Doença de Pajet	Não	400 mg dia por 3 meses	V O	50	1997
<b>Alendronatosódico(Fosamax)-Merck</b>	Osteoporosis	Sim	10 mg/dia ou 70 mg/mes	V O	1.000	1997
<b>Risendronato(Actonel)-Proctor/ Gamble</b>	Osteoporosis	Sim	5 mg/dia ou 35 mg/semana	V O	1.000	1997
<b>Ibandronato(Boniva)-Proctor/ Gamble</b>	Osteoporosis	Sim	2.5 mg/day-150mg/mes	V O	1.000	1998
			3mg acada 3 meses			
<b>Pamidronato(Aredia)-Novartis</b>	Metastaseosseo	Sim	90 mg/3 semanas	E V	1000 - 5000	2001
<b>Ácido Zolendrônico (Zometa)</b>	Metastaseosseo	Sim	4 mg/3 semana	E V	10.000+	2005
<b>Ácido Zolendrônico(Reclast) - Novartis</b>	Osteoporosis	Sim	5 mg/ano	E V	10.000+	2007

**Figura 2** - Bisfosfonatos aprovados para o uso nos Estados Unidos

O bisfosfonatos prescritopodem permanecer no corpo durante anos, dependendo da duração do tratamento.Embora não exista comprovação de que o tratamento com bisfosfonatos aumente a sobrevida de paciente com câncer ósseo, os relatos são de que ocorrem melhoras significativas na qualidade de vida dos doentes com neoplasias malignas avançadas com envolvimento no sistema esquelético. A FDA (FoodandDrugAdministration) vem avaliando os efeitos colaterais dos bisfosfonatos, sendo osteonecrose uma das reações adversas da droga (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS POSITION PAPER ON BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS, 2007).

De acordo com Nisi *et al.* (2015) a osteonecrose de mandíbula é um dos principais efeitos colaterais do uso de bifosfonatos.

### 3.4 OSTEONECROSE CAUSADA POR BISFOSFONATOS

Migliorati *et al.* (2005) destacou em seu estudo que devido ao estresse constante da força mastigatória a maxila e mandíbula podem sofrer micro lesões, sendo que nos pacientes que tomaram bisfosfonatos essas micro lesões não foram reparadas, provocando osteonecrose oral.

O mecanismo dos bisfosfonatos induzirosteonecrose, ainda não é clara, no entanto, vários fatores predisponentes têm sido investigados. A doença periodontal, cirurgia dentoalveolar, trauma prévio, corticoterapia, estado imuno-comprometido que predispõe ao aumento do risco de infecção, possível insuficiência vascular e um estado de hipercoagulabilidade subjacente secundária à doença, têm sido implicados como possíveis fatores etiológicos. A predisposição única para necrose óssea nos maxilares pode estar relacionada com o microambiente da maxila e mandíbula: comprometimento vascular associado com a presença de microorganismos que podem infectar o osso. Adicionalmente, o micro trauma constante de movimentos da mandíbula e a falta de remodelação óssea adequada, na presença de bisfosfonatos, podem contribuir para a osteonecrose da mandíbula (MEHROTRA & RUGGIERO, 2006).

Os osteoblastos e os osteócitos que vivem aproximadamente 150 dias, se no momento da morte, a matriz mineral não for reabsorvida pelos osteoclastos, que liberam citocinas de proteína morfogenética óssea e fatores de crescimento semelhantes à insulina para induzir novos osteoblastos a partir da população de células estaminais, o osteócito se torna célula necrótica. Os pequenos capilares dentro do osso se tornam involutivos, e o osso torna-se avascular. A desagregação espontânea da mucosa sobrejacente, algum tipo de lesão, ou cirurgia invasiva na

mandíbula geralmente formam osso necrótico que fica exposto com falha na cicatrização (MARX, CILLO & ULLOA, 2007).

A ação biológica fundamental dos bisfosfonatos é inibir a reabsorção do osso, provocando a renovação da remodelação óssea, o que naturalmente reduz o soro e os níveis de cálcio. Após administração oral ou intravenosa de bisfosfonatos em doses repetidas a droga vai acumulando-se a matriz óssea (MARX, 2007).

A relação dos bisfosfonatos com a osteonecrose pode estar associada com a combinação da inibição da remodelação óssea com a diminuição do fluxo sanguíneo intraósseo. A osteonecrose da mandíbula, é muitas vezes acompanhada de osteomielite, pode ser uma consequência da incapacidade grave do osso afetado em atender o aumento da demanda para a reparação e remodelação de estresse fisiológico (mastigação), lesão iatrogênica (extração ou irritação da prótese dental) ou infecção de dente em um ambiente que houve trauma intenso e bactérias. A potência biológica de um bisfosfonatos em um indivíduo está relacionada à sua captação e retenção por parte do osso. Os efeitos de bisfosfonatos parecem persistir por períodos de tempo prolongados, e isto poderia explicar por que a osteonecrose aparece após o tratamento em longo prazo e mesmo nos casos em que o tratamento com bisfosfonatos foi descontinuado (LAM *et al.*, 2007).

Conforme Ruggiero *et al.* (2014), identificou taxas de incidência de surgimento de osteonecrose de 0,6% a 1 ano, 0,9% a 2 anos e 1,3% em três anos de tratamento com bisfosfonatos nitrogenados administrados de forma intravenosa.

### **3.4.1 Diagnóstico**

O diagnóstico de osteonecrose por bisfosfonatos por meio de exame

laboratorial de sangue tem como fundamento mensurar os níveis séricos de telopeptídeos C-terminal do colágeno tipo I (CTX) (GARNERO & DELMAS, 1998).

Marx, Cillo e Ulloa (2007) destacaram que o exame laboratorial com coleta de sangue em jejum pela manhã é a forma mais indicada de analisar os níveis séricos de telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX) relacionados ao tempo de uso de bisfosfonato oral. Nesse sentido os autores destacaram que os resultados laboratoriais de C-telopeptídeo na avaliação de riscos de bisfosfonato provocar osteonecrose passa a ter risco moderado quando o CTX indica valores entre 100pg/mL a 150pg/mL, quando os valores estão abaixo de 100pg/mL existe alto risco da osteonecrose, quando os valores estão acima de 150pg/mL os riscos são mínimos.

De acordo com American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2007) no exame clínico é comum detectar ossos necróticos expostos, com variação milimétrica o que torna assintomático a osteonecrose.

No estudo de Sawatari e Marx (2007) verificou-se que para o correto diagnóstico da osteonecrose, os sinais clínicos devem estar evidentes como, úlceras nos tecidos adjacentes, edema, fístulas, exposições ósseas ou sangramento.

Segundo Ruggiero e Woo (2008) o diagnóstico da osteonecrose pode ser identificado pelo osso exposto visivelmente, ou por exame radiográfico, onde pode ser visto claramente as lesões no osso.

Para o diagnóstico diferencial de osteonecrose de mandíbula relacionado ao uso de bisfosfonatos atualizado em 2009, as características que induzam a essa possibilidade são as seguintes: 1) tratamento atual ou passado com bisfosfonatos; 2) persistência de osso exposto na região maxilofacial por mais de 8 semanas; 3) ausência de história de radioterapia nos maxilares (AMERICAN ASSOCIATION OF

ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009).

Ruggiero *et al.* (2014) com base no documentos divulgado pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2007) sobre osteonecrose relacionados com bisfosfonatos, vários estudos mostraram que todo diagnóstico deve incluir três estágios da necrose, iniciando no estágio 0 quando é assintomático, o paciente não apresenta nenhuma evidência clínica; estágio 1 quando o osso necrosado já tem evidências expostas, apresenta fístulas sobre o osso lesado; estágio 2 é quando o osso necrosado pode ser diagnosticado perante os sintomas de dor associados a infecção na região do osso exposto; estágio 3 é quando o osso necrótico é aparente, os sintomas de dor e infecção são intensos, as fraturas patológicas estende-se nos maxilares.

### **3.4.2 Prevenção**

A prevenção da osteonecrose deve começar com as recomendações do médico que prescreve a medicação, para que o paciente procure atendimento odontológico no sentido de avaliar a integridade óssea dos maxilares antes de iniciar o tratamento com bisfosfonato. No entendimento de Marx *et al.* (2005) quando o paciente tem um atendimento odontológico reduz a incidência de osteonecrose dos maxilares.

Segundo Ruggiero e Drew (2007) para o tratamento de implantodontia seja realizado com eficiência é necessário que a medicação com bisfosfonato seja suspensa no mínimo três meses antes e após os procedimentos.

Para a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2009) a prevenção da osteonecrose inicia-se com a orientação do médico para que o

paciente em tratamento com bisfosfonatos procure o profissional de odontologia, no sentido de que o mesmo possa avaliar os efeitos que o medicamento possa estar ocasionando aos ossos dos maxilares.

Manfredi *et al.* (2011) declararam que é aconselhável que o médico que prescreve a terapia com bifosfonato recomende um check-up dental antes do tratamento, pelo menos, para os pacientes que não foram ao dentista nos 12 meses.

Brozski *et al.* (2012) destacaram que a interdisciplinaridade entre o médico que prescreveu a medicação a base de bisfosfonatos com cirurgião-dentista do paciente é fundamental para prevenir osteonecrose dos maxilares. As informações do médico são fundamentais para que o cirurgião-dentista esteja atento quando existe necessidade de procedimento cirúrgico, pois nesse caso convém que o cirurgião-dentista esteja prevenido sobre as complicações que pode existir nos ossos dos maxilares do paciente, dessa forma promovendo um tratamento menos invasivo, solicitando radiografias panorâmicas para ter certeza do estado ósseo do paciente, alertando-o das possíveis complicações devido ao uso de medicação com bisfosfonatos, em relação à osteonecrose.

No trabalho de Iglesias *et al.* (2015) concluíram que os benefícios do alendronato de sódio são cientificamente comprovados, mas que o efeito adverso grave da osteonecrose é evidente. Portanto, é crucial a preparação da cavidade oral, antes da terapia de bisfosfonato, proporcionando uma avaliação odontológica cuidadosa e todo o tratamento odontológico necessário.

### **3.4.3 Tratamento**

Ruggiero *et al.* (2004) em um estudo de 63 casos de pacientes com

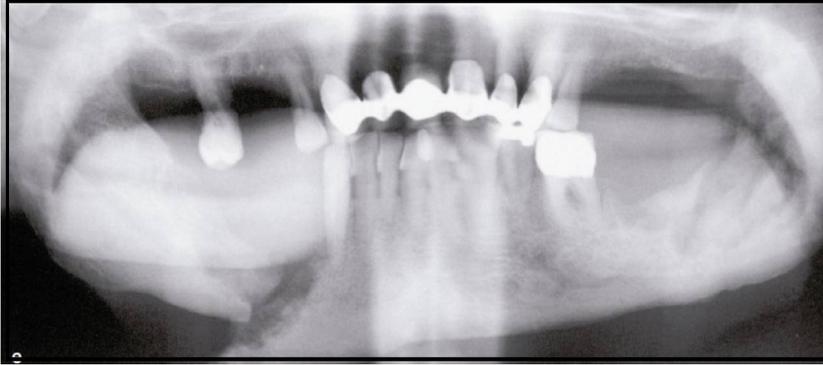
osteonecrose em maxilares associados ao uso de bisfosfonatos, constataram que 56 pacientes tinham recebido bisfosfonatos intravenosos e sete pacientes ingeriram bisfosfonatos orais. A maioria dos pacientes apresentavam lesões estílicas com exposição de osso necrótico, foram submetidos a procedimentos cirúrgicos para remover o osso necrosado. Os autores concluíram que a prevenção é a melhor forma de evitar osteonecrose, pois o diagnóstico precoce pode reduzir as lesões que destroem o osso atingido pelos bisfosfonatos.

O estudo de caso relatado por Marx, Cillo e Ulloa (2007) onde compararam 30 pacientes que ingeriram bisfosfonatos via oral com 116 casos que ingeriram bisfosfonatos intravenosos, onde concluíram que a osteonecrose induzida por bisfosfonatos é mais prevalente entre os tratamentos com a medicação por via intravenosa.

As figuras 3 e 4 do trabalho de Marx, Cillo e Ulloa (2007) mostram fraturas de mandíbula em decorrência dos efeitos do bisfosfonatos. Na figura 3 identifica-se osso exposto clinicamente evidente, a figura 4 evidencia radiografia panorâmica mostrando osso exposto clinicamente evidente.



**Figura 3** - Osso exposto clinicamente evidente



**Figura 4** - Radiografia panorâmica mostrando osso exposto clinicamente evidente

A figura 5 destacada no trabalho de Ruggiero e Drew (2007) mostra osso necrótico em estágio 3 expostos no maxilar, fase de fratura e infecção visível, com sintomas de dor.



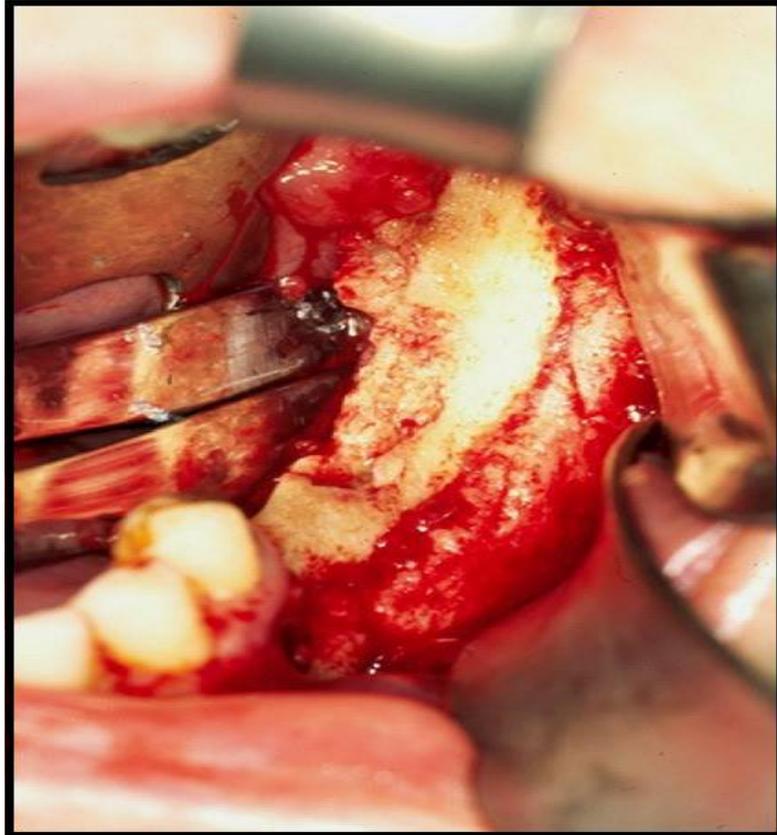
**Figura 5** - Osso exposto clinicamente evidente

Segundo American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2009) as

estratégias de tratamento para pacientes com diagnóstico de osteonecrose inclui controle da dor, de infecções de tecido mole e duro, principalmente minimizar a progressão da necrose óssea. Destacando como fundamento de tratamento a observação da fase da osteonecrose nos seguintes passos: Estágio 0 - paciente em tratamento com bisfosfonatos em fase assintomática, gerenciar atividades odontológicas para evitar cárie e doença periodontal; Estágio 1 - quando já manifesta osso necrótico e os sintomas de dor e infecção são evidentes, o tratamento deve incluir lavagens bucais com antimicrobianos, tais como clorexidina 0,12%, nessa primeira fase ainda não inclui procedimentos cirúrgicos; Estágio 2 – as evidências da osteonecrose são aparentes com osso necrótico exposto, o tratamento deve incluir antimicrobianos orais em combinação com antibioticoterapia; Estágio 3 - na terceira fase quando a necrose óssea é aparente o tratamento deve focar no desbridamento, incluindo a ressecção, em combinação com antibioticoterapia, que pode oferecer cuidados paliativos em longo prazo com a resolução da infecção aguda e dor. Independentemente do estágio da doença, os ossos e dentes com mobilidades devem ser removidos.

Stanton (2009), em uma revisão retrospectiva, descreveu tratamentos cirúrgicos de osteonecrose de mandíbulas relacionados com o uso de terapia com bisfosfonato que foram tratados cirurgicamente pelo mesmo cirurgião dentista em um Hospital da Universidade da Pensilvânia. Dos 33 pacientes pesquisados, quatro foram tratados com sequestrectomia sob anestesia local para proporcionar alívio da dor paliativo, desses quatro pacientes, três curaram-se após sequestrectomia, e um foi atendido por desbridamento adicional. Todos os 33 pacientes submetidos à intervenção cirúrgica foram tratados somente após consulta e coordenação extensa com os seus outros médicos. Dos 33 pacientes, três tinham sido expostos a

um bisfosfonatos por via oral (Alendronato). Dos 30 pacientes expostos a bisfosfonatos, 26 tinham recebido zoledronato, um recebeu pamidronato e alendronato, e três receberam tanto zoledronato e pamidronato. Dos 33 pacientes, 25 apresentaram osteonecrose mandibular, sendo que 21 tiveram envolvimento apenas de um lado da mandíbula e quatro tiveram os dois lados da mandíbula envolvidos; dois pacientes apresentavam envolvimento dos maxilares. E oito pacientes apresentavam osteonecroseno maxilar e um paciente teve uma fratura patológica na mandíbula com evidência de formação de calos na cirurgia. O osso necrosado foi debridado, mas nenhum tratamento adicional da fratura foi necessário. Outro paciente apresentou uma fratura patológica associada com lesão maxilo-mandibular e necessitou da fixação, juntamente com desbridamento da osteonecrose. A cirurgia incluiu a remoção dos dentes ou implantes de 15 dos 33 pacientes e extenso desbridamento em 30 de 33 pacientes. No intra-operatório, a quantidade de osso necrosado foi mais extensa do que a quantidade aparente através da mucosa no exame inicial. A demarcação entre osso necrótico e osso vital foi facilmente perceptível (Figura 6). Frequentemente, a borda de tecido de granulação foi evidente entre o osso envolvido e não envolvido. A avaliação radiográfica pode ser útil para orientar o tratamento, mas às vezes não reflete a extensão do osso necrótico (Figuras 7 e 8). No intraoperatória a cultura de tecidos foram obtidos para orientar a terapia antibiótica. Dos 30 paciente com desbridamento, 25 (incluindo um paciente com sequestrectomia que necessitaram de debridamento formal) cicatrizou completamente. No total, 28 de 33 pacientes foram completamente curados com a cobertura completa da mucosa e eliminação de dor, com um acompanhamento de um a 40 meses (Média de 10,7).



**Figura 6** - Exposição cirúrgica do osteonecrose. Como comumente observado, extensão real do osso necrosado foi maior do que visível através da mucosa. Nota, demarcação clara das necrótica e osso viável



**Figura 7** - Radiografia panorâmica no pré-operatório



**Figura 8** - Radiografia panorâmica Pós-operatório. A comparação com a radiografia pré-operatório pela quantidade de osso necrosado removido no momento da cirurgia e extração do dente 34

No estudo de Scoletta *et al.* (2010), o objetivo foi detalhar a eficácia clínica da terapia laser de baixa intensidade para o tratamento de osteonecrose induzida por bisfosfonatos nas maxilas. Foram submetidos ao tratamento 20 pacientes afetados por osteonecrose, recebendo bioestimulação com diodo de laser pulsado (GaAs). Os pacientes foram expostos ao laser de 904 nm de infravermelhos (50 kHz, 28,4 J / cm<sup>2</sup>) a densidade de energia, o tamanho do ponto 0,8 centímetros). Quatro semanas após a laserterapia, os pesquisadores observaram diferença estatisticamente significativa para a dor relatada ( $p = 0,0001$ ), o tamanho clínico ( $p = 0,0034$ ), edema ( $p = 0,0005$ ) e presença de pus e fístulas ( $p = 0,0078$  e  $p = 0,03$ , respectivamente). Diante dos resultados concluíram que o tratamento para paciente com osteonecrose da mandíbula causada por bisfosfonato usando terapia com laser de baixa intensidade promove eficácia clínica e foi bem tolerado, especialmente por pacientes que necessitavam de tratamento conservador.

O trabalho realizado por Martins *et al.* (2012) foi uma comparação de três diferentes tratamentos na cicatrização de osteonecrose de mandíbulas em pacientes com câncer, relacionados ao tratamento com bisfosfonatos. Os protocolos de tratamento foram: clínico, cirurgico e farmacológico, além de fototerapia a laser.

Sendo que o tratamento a laser foi aplicado com um contínuo diodo laser (InGaAsP, 660nm) usando o modo pontual e contato, 40 mW, tamanho de ponto 0,042 cm<sup>2</sup>, 6 J/ cm<sup>2</sup> (6 s) e energia total de 0,24 J por ponto. As irradiações foram aplicadas sobre o osso exposto e tecidos moles circundantes. Os resultados mostraram que a associação da terapia farmacológica e terapêutica cirúrgica acrescido de plasma rico em plaquetas, além de fototerapia a laser melhora significativamente osteonecrose em pacientes oncológicos. Os autores recomendaram em sua conclusão que o manejo de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos é seguir um protocolo odontológico rigoroso de prevenção.

No experimento de Vescovi *et al.* (2013) onde foram realizadas 589 extrações (285 mandibulares, 304 maxilares) de pacientes que estavam sob tratamento de bisfosfonatos, que apresentavam exposição óssea mínima. Diante dos resultados os autores concluíram que extrações de dentes não devem ser evitadas durante terapia com bisfosfonatos, para eles uma associação de tratamento antibiótico e laser descrito no protocolo profilático sugere eficácia, reduzindo a osteonecrose, após extração de dentes, limitando a propagação de infecções odontogênicas em pacientes já debilitados pela doença sistêmica.

Fliefele *et al.* (2015) apresentaram uma pesquisa sobre os tratamentos disponíveis para osteonecrose relacionada com o bisfosfonato das mandíbulas e os resultados. A pesquisa dos autores revelou que a idade média dos pacientes foi de 66 anos. A duração média de administração do bisfosfonato foi entre 15 e 38 meses. O tratamento cirúrgico minimamente invasivo foi o mais usado, também foram usados tratamentos coadjuvantes como laser, oxigênio hiperbárico e ozônio.

Shintani, Hayashido e Mukasa (2015) apresentaram um estudo realizado com 59 pacientes diagnosticados com osteonecrose relacionada ao uso de

bifosfonato, sendo que dos quais 29 tinham ingerido bisfosfonatos orais e 30 receberam a medicação por via intravenosa. Todos os pacientes receberam o mesmo tratamento, ou seja, sequestrectomia, que é tratamento em que se retira o foco de tecido ósseo necrosado, comumente denominado de sequestro. Quando os pacientes apresentavam fraturas patológicas foi realizado tratamento radical por meio de ressecção mandibular segmentada. Quando feita a comparação dos tratamentos, os autores identificaram que 94% dos pacientes que realizaram a sequestrectomia apresentaram melhora significativa, sendo que os pacientes que ingeriram a terapia oral de bifosfonatos apresentaram melhor resultado após seis meses de tratamento.

## 4 DISCUSSÃO

Nos estudos apontados pela literatura especialmente nos selecionados para este trabalho, tais como os desenvolvidos por Notelovitz (1987) e Ducey *et al.* (2000), destacam o desenvolvimento do tecido ósseo dando ênfase aos osteoblastos que são células formadoras do osso e os osteoclastos que são células de reabsorção óssea, da ação conjunta dessas células osteoclastos e osteoblastos é que estabelece o processo de crescimento ósseo, atuando na reabsorção de osso já existente e na acumulação de novo tecido ósseo.

Marx (2003) e Migliorati *et al.* (2005), explicaram que os osteócitos são células desenvolvidas a partir de osteoblastos, com função de secretar cristais de hidroxiapatita no processo da mineralização óssea. Assim no processo de reabsorção os osteoclastos dissolvem o osso não vital.

De acordo com os estudos de Cohen (2006) e Junqueira e Carneiro (2013) o osso é um tecido metabolicamente ativo e de fundamental importância nas funções do corpo humano, formando o esqueleto e estabelecendo toda a movimentação mecânica do corpo. Explicam que a composição do tecido ósseo possui a hidroxiapatita que é o biomaterial utilizado na odontologia como substituto ósseo na implantodontia.

No estudo sobre a osteoporose, constatou-se que para WHO (1994); Gigue`Re e Rousseau (2000); NIH (2001), que a patologia é multifatorial caracterizando-se em primária e secundária, afetando tanto homens como mulheres, estas estão mais propensas a desenvolver a osteoporose após menopausa. Kollet, Dar e Lapidot (2007) explicaram que a osteoporose é causada pelo processo de envelhecimento das células ósseas que se desequilibram ocorrendo um aumento de

reabsorção e diminuição da formação de osso. De acordo com Ardakani e Mirmohamadi (2009) a osteoporose pode atingir a cavidade bucal e afetar os ossos maxilares e da mandíbula provocando perda de massa óssea alveolar, por isso destaca o autor a importante do cirurgião dentista estar sempre alerta quanto aos exames clínicos da osteoporose para que a mesma não prejudique tratamentos dentários.

No tratamento da osteoporose, um dos fármacos da primeira linha de uso é o bifosfonato que tem ação direta nos osteoclastos e osteoblastos, provocando a diminuição da remodelação óssea. Os estudos de Marx (2003) e Dannemann *et al.* (2007) apontam que embora o bisfosfonatos seja a primeira escolha no tratamento da osteoporose, esse medicamento vem apresentando complicação significativa que é a osteonecrose dos maxilares. Marx (2003) e Ruggiero e Drew (2007) explicando os efeitos do bisfosfonatos mostram que o mesmo possui a analogia química do pirofosfato com capacidade de ligação ao osso e inibição da função dos osteoclastos.

Migliorati *et al.* (2005); Hewitt e Farah (2007) descreveram a estrutura química dos bisfosfonatos: ligação carbono-fosfato-fosfato (P-C-P) de base, com duas cadeias laterais  $R^1$  e  $R^2$  ligados a um átomo de carbono. De acordo com a estrutura química e ação molecular os bisfosfonatos podem ser separados em simples (clodronato, etidronato e tildronato) acumulam ATP não hidrolisado dentro dos osteoclasto e induzem apoptose (morte celular programada); nitrogênio (pamidronato, risedronato, zoledronato e alendronato) inibem a síntese de esteróis através da via do mevalonato e induzem a apoptose dos osteoclastos.

Descrevendo o tratamento realizado com bisfosfonatos Berenson *et al.* (2002), declaram que podem ser ministrados por via oral e intravenosa, são

utilizados principalmente no tratamento de osteoporose, doença de Paget do osso, de hipercalemia maligna, metástases ósseas osteolíticas e Mieloma Múltiplo. Os bisfosfonatos usados podem permanecer no corpo durante anos, dependendo da duração do tratamento, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2007) destacou que embora não exista comprovação de que o tratamento com bisfosfonatos aumente a sobrevida de paciente com câncer ósseo, relatos declaram melhoras significativas na qualidade de vida dos pacientes com câncer avançado no sistema esquelético.

A osteonecrose dos maxilares é um dos principais efeitos colaterais relatados do uso de bifosfonato por pacientes osteoporótico. Marx, Cillo e Ulloa (2007) e Marx (2007) explicando a osteonecrose destacam que os osteoblastos e os osteócitos vivem aproximadamente 150 dias. Se, no momento da morte, a matriz mineral não for reabsorvida pelos osteoclastos, que liberam citocinas de proteína morfogenética óssea para induzir novos osteoblastos a partir da população de células estaminais, o osteócito se torna acelular e necrótico. Migliorati *et al.* (2005) destacou em seu estudo que alguns pacientes que fizeram uso de bisfosfonatos apresentaram osso frágil e incapaz de reparar micro fraturas de atividades fisiológicas diárias, resultando em osteonecrose.

De acordo com o trabalho de Mehrotra e Ruggiero (2006); Lam *et al.* (2007) e Ruggiero *et al.* (2014) embora os mecanismos de ação dos bisfosfonatos têm sido destacados como indutores da osteonecrose, as investigações ainda estão em andamento, destacando que o bisfosfonatos possa ser apenas um coadjuvante para a osteonecrose dos maxilares, que em condições predisponentes de comprometimento vascular associado com a presença de microorganismos que podem infectar o osso causando a necrose.

Quanto ao diagnóstico da osteonecrose por bisfosfonatos Garnero e Delmas (1998) e Marx, Cillo e Ulloa (2007) apontaram o exame laboratorial de sangue na mensuração dos níveis séricos de telopeptídeos C-terminal do colágeno tipo I (CTX) como de grande relevância, pois quando o CTX indica valores entre 100pg/mL a 150pg/mL o risco é moderado, mas se os valores estiverem abaixo de 100pg/mL o risco da osteonecrose é alto.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2007) apontou o exame clínico e o histórico do paciente como a forma mais comum. Para Sawatari e Marx (2007) o aparecimento dos primeiros sintomas estão relacionados com as lesões e infecções de tecidos adjacentes. No estudo de Ruggiero e Woo (2008) destacaram que o diagnóstico da osteonecrose pode ser identificado pelo osso exposto visivelmente, ou por exame radiográfico. O estudo de Ruggiero *et al.* (2014) destacou o diagnóstico da osteonecrose relacionada com bisfosfonatos em três estágios que são o assintomático, os primeiros sinais de dor e microlesões, dor intensa e infecções, exposição do osso necrosado. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2009) atualizou o diagnóstico diferencial com as seguintes características: 1) tratamento atual ou passado com bisfosfonatos; 2) persistência de osso exposto na região maxilofacial por mais de oito semanas; 3) ausência de história de radioterapia nos maxilares.

No que se refere a prevenção da osteonecrose Ruggiero *et al.* (2004); Marx, Cillo e Ulloa (2007); Marx (2007); Manfredi *et al.* (2011); Brozoski *et al.* (2012) destacaram que a interdisciplinaridade entre o médico que prescreveu a medicação a base de bisfosfonato com cirurgião-dentista é de suma importância, mencionando que é necessário que o médico recomende o paciente a procurar o cirurgião dentista

para uma avaliação clínica oral para evitar que osteonecrose se instale nos maxilares.

Quanto ao tratamento da osteonecrose, no estudo experimental de Stanton (2009) os pacientes submetidos ao desbridamento cirúrgico tiveram resultados satisfatórios. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2009) destacou três estágios de tratamento, no primeiro o tratamento deve incluir tratamento preventivo, no estágio 2, o tratamento incluir antimicrobianos, clorexidina 0,12%, no estágio 3 quando o osso necrosado está exposto, o tratamento inclui antimicrobianos orais em combinação com antibioticoterapia, desbridamento e ressecção.

No trabalho de Scoletta *et al.* (2010) foi usada terapia com laser de baixa intensidade, promovendo eficácia clínica. Também os experimentos de Martins *et al.* (2012) e Vescovi *et al.* (2013) mostraram a eficácia do laser associados a outros tipos de tratamentos.

Um estudo de revisão bibliográfica sistêmica realizada por Fliefel *et al.* (2015) mostrou que a literatura apontou tratamento cirúrgico minimamente invasivo como o mais usado para osteonecrose de mandíbula relacionada ao uso de bisfosfonato, outros tipos de tratamento com laser também foram mencionados. No experimento realizado por Shintani, Hayashido e Mukasa (2015) o tratamento usado foi sequestrectomia, que é tratamento em que se retira o foco de tecido ósseo necrosado.

## 5 CONCLUSÕES

Diante do estudo realizado é possível destacar as seguintes conclusões:

- ✓ Os bisfosfonatos são drogas de primeira indicação para o tratamento da osteoporose em todo o mundo;
- ✓ A ação dos bisfosfonatos é apoptose dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção e aumentando a massa óssea;
- ✓ Um dos efeitos dos bisfosfonatos é reduzir a vascularização do osso, aumentando as chances de osteonecrose, principalmente associado à procedimentos cirúrgicos;
- ✓ O diagnóstico da osteonecrose é realizado por exame laboratorial para mensuração dos níveis séricos de telopeptídeos C-terminal do colágeno tipo I (CTX); exame clínico; histórico do paciente; exame diferencial: características de persistência de osso exposto na região maxilofacial por mais de 8 semanas; ausência de história de radioterapia nos maxilares.
- ✓ A prevenção é ótimo aliado para evitar a osteonecrose;
- ✓ O tratamento da osteonecrose inclui: bochecho com digluconato de clorexidina 0,12%, antibioticoterapia, laserterapia, sequestrectomia, câmaras hiperbáricas.

## REFERÊNCIAS\*

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS POSITION PAPER ON BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS. **J Oral Maxillofac Surg**, n. 65, p. 369-376, 2007.

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS POSITION PAPER ON BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW-2009 UPDATE. Approved by the Board of Trustees, January 2009.

ARDAKANI, F. E.; MIRMOHAMADI, S. J. Osteoporosis and oral bone resorption: a review. **J Maxillofac Oral Surg**, v. 8, n. 2, p. 121-126, 2009.

BERENSON, J. R.; HILLNER, B. E.; KYLE, R. A.; ANDERSON, K.; LIPTON, A.; YEE, G. C.; *et al.* American society of clinical oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **J Clin Oncol**, v. 20, n. 17, p. 3719-36, 2002.

BROZOSKI, M. A.; TRAINA, A. A.; DEBONI, M. C. Z.; MARQUES, M. M.; NACLÉRIO-HOMEM, M. G. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012.

COHEN, M. M. The new bone biology: Pathologic, molecular, and clinical correlates. **American Journal of Medical Genetics**, v. A, n. 40A, p. 26-46, 2006.

DANNEMANN, C.; GRATZ, K.; RIENER, M.; ZWAHLEN, R. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. **Bone**, v. 40, p. 828-834, 2007.

DUCY, P.; AMLING, M.; TAKEDA, S.; PRIEMEL, M.; SCHILLING, A. F.; BEIL, F. T.; *et al.* Leptin Inhibits Bone Formation through a Hypothalamic Relay: A Central Control of Bone Mass. **Cell**, v. 100, n. 2, p. 197-207, Jan 2000.

FLIEFEL, R.; TRÖLTZSCH, M.; KÜHNISCH, J.; EHRENFELD, M.; OTTO, S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 44, n. 5, p. 568-585, May 2015.

GARNERO, P.; DELMAS, P. biochemical markers of bone turnover: applications for osteoporosis. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 27, n. 2, p. 303-323, Jun 1998.

GIGUE`RE, Y.; ROUSSEAU, F. The genetics of osteoporosis: 'Complexities and difficulties'. **Clin Genet**, v. 57, p. 161-169, 2000.

---

\* Conforme Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR 6023, 2002.

HEWITT, C.; FARAH, C. S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. **J Oral Pathol Med.**, v. 36, n. 6, p. 319-328, Jul 2007.

IGLESIAS, J. E.; SALUM, F. G.; FIGUEIREDO, M. A.; CHERUBINI, K. Aspectos relativos à osteonecrose relacionada com o alendronato dos maxilares: uma revisão da literatura. **Gerodontologia**, v. 32, n. 3, p. 169-178, Set 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KOLLET, O.; DAR, A.; LAPIDOT, T. The multiple roles of osteoclasts in Host defense: Bone remodeling and Hematopoietic Stem Cell Mobilization. **Annu Rev Immunol**, v. 25, n. 10, p. 51-69, 2007.

LAM, D. K.; SÁNDOR, G. K.; HOLMES, H. I.; EVANS, A. W.; CLOKIE, C. M. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis os the jaws and its management. **J Can Dent Assoc**, v. 73, n. 5, p. 417-422, Jun 2007.

MANFREDI, M.; MERIGO, E.; GUIDOTTI, R.; MELETI, M.; VESCOVI, P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 40, n. 3, p. 277-284, 2011.

MARTINS, M. A. T.; MARTINS, M. D.; LASCALA, C. A.; CURI, M. M.; MIGLIORATI, C. A.; TENIS, C. A.; *et al.* Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. **Oral Oncology**, v. 48, p. 79–84, Jan 2012.

MARX R. E. Pamidronato e Zoledronato induced avascular necrosis of the jaws. **J Oral MaxillofacSurg**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, Sep 2003.

MARX, R. E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis / osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 63, p. 1567-75, 2005.

MARX, R. E.; CILLO, J. E.; ULLOA, J. J. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk actors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. **J Oral MaxillofacSurg**, v. 65, n. 12, p. 2397-2410, 2007.

MARX, R. E. Oral and Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis of the Jaws. Risks, Prevention, and Management of Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis **University of Miami**, Florida, 2007. cap. 6.

MEHROTRA, B.; RUGGIERO, S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 356-360, 2006.

MIGLIORATI, C. A.; SCHUBERT, M. M.; PETERSON, D. E.; SENEDA, L. M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. **Cancer**, v. 104, n. 1, p. 83-93, 2005.

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON OSTEOPOROSIS PREVENTION, DIAGNOSIS AND THERAPY, MARCH 7-29, 2000: highlights of the conference. **South Med J**, v. 94, n. 6, p. 569-573, 2001.

NISI, M.; LA FERLA, F.; KARAPETSA, D.; GENNAI, S.; MICCOLI, M.; BAGGIANI, A.; *et al.* Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 44, n. 5, p. 586-591, May 2015.

NOTELOVITZ, M. The role of gynecologist in osteoporosis prevention: a clinical approach. **Clin Obst Gynecol.**, v. 3, n. 30, p. 871-875, 1987.

RUGGIERO, S.; MEHROTRA, B.; ROSENBERG, T. J.; ENGROFF, S. L. Osteonecrosis of the Jaws associated with the use of Bisphosphonates: A review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, n. 62, p. 527-34, 2004.

RUGGIERO, S. L.; DREW, S. J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. **J Dent Res**, v. 86, n. 11, p. 1013-1021, 2007.

RUGGIERO, S. L.; WOO, S. B. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Dent Clin North Am**, v. 52, n. 11, p. 111-128, 2008.

RUGGIERO, S.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEHROTRA, B.; *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

SAWATARI, Y.; MARX, R. E. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 19, n. 4, p. 487-498, 2007.

SCOLETTA, M.; ARDUINO, P. G.; REGGIO, L.; DALMASSO, P.; MOZZATI, M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. **Photomed Laser Surg**, v. 28, n. 2, p. 179-184, Apr 2010.

SHINTANI, T.; HAYASHIDO, Y.; MUKASA, H. Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 44, n. 7, p. 840-844, Jul 2015.

STANTON, D. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 5, n. 67, p. 943-950, 2009.

VESCOVI, P.; MELETI, M.; MERIGO, E.; MANFREDI, M.; FORNAINI, C.; GUIDOTTI, R.; *et al.* Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 18, n. 4, p. 680-685, Jul 2013.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis**. Geneva; 1994. (WHO Technical Report Series, No. 843).