

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES EM TRATAMENTO COM BISFOSFONATOS.

PROTOCOL OF DENTAL ASSISTANCE OF PATIENTS IN TREATMENT WITH BISPHOSPHONATES.

PROTOCOLO DE ATENCIÓN ODONTOLÓGICA DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS.

Amanda Soares de Sousa¹, Vanessa Pereira Almeida², Jorge Taira³, Luis Felipe Savedra⁴, Ivan Vargas Rodrigues⁵, Gabriela Giro⁶

RESUMO

Introdução: Bisfosfonatos são medicamentos que possuem afinidade pela hidroxiapatita, regulando processos importantes para o funcionamento dos osteoclastos, inibindo, assim, a reabsorção óssea. Objetivo: Abordar o risco de acontecimento da osteonecrose em pacientes que usam bisfosfonatos e os métodos de manejo destes pacientes. Método: Este estudo foi baseado nas recomendações da Academia Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial, por meio do levantamento bibliográfico de trabalhos pertinentes ao tema, publicados até dezembro de 2016. Resultado: Observou-se com esta revisão de literatura os pacientes que fazem uso de bisfosfonatos e que pertencem aos diferentes grupos de risco para a realização de procedimentos odontológicos. O atendimento desses pacientes deve ser cuidadoso, visando minimizar a ocorrência da osteonecrose dos maxilares. Conclusão: O tratamento de pacientes que usam bisfosfonatos é possível devido à baixa incidência da osteonecrose dos maxilares. Porém vale ressaltar que protocolos preventivos devem ser adotados prevenindo, assim, a ocorrência da osteonecrose dos maxilares.

DESCRIPTORIOS: Difosfonatos; Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos; Assistência Odontológica.

ABSTRACT

Introduction: Bisphosphonates are drugs that have affinity for hydroxyapatite, regulating important processes for the functioning of osteoclasts, thus inhibiting bone resorption. Objective: To address the risk of producing osteoporosis in patients using bisphosphonates and the management methods of this patient. Method: This study was based on the recommendations of the American Academy of Oral and Maxillofacial Surgery, through a bibliographical survey of papers relevant to the theme, held in December 2016. Bisphosphonates and groups at risk for performing dental procedures. Patient care should be careful, in order to minimize the occurrence of osteonecrosis of the jaw. Conclusion: Treatment of patients using bisphosphonates is possible due to the incidence of osteonecrosis of the jaws. However, evolutionary viruses must be adopted, thus avoiding the occurrence of osteonecrosis of the jaws.

DESCRIPTORS: Bisphosphonates; Osteonecrosis; Dental Care.

RESUMEN

Introducción: Los bisfosfonatos son medicamentos que tienen afinidad por la hidroxiapatita, regulando procesos importantes para el funcionamiento de los osteoclastos, inhibiendo así una reabsorción ósea. Objetivo: Abordar el riesgo de producir los osteoporosis en pacientes que usan bisfosfonatos y los métodos de manejo de este paciente. Metodología: Este estudio fue basado en las recomendaciones de la Academia Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial, a través del levantamiento bibliográfico de trabajos relevantes al tema, realizado en diciembre de 2016. Los bisfosfonatos y los grupos de riesgo para la realización de procedimientos odontológicos. La atención a los pacientes debe ser cuidadosa, con el objetivo de minimizar la ocurrencia de la osteonecrosis de los maxilares. Conclusión: El tratamiento de pacientes que usan bisfosfonatos es posible debido a la incidencia de la osteonecrosis de los maxilares. Sin embargo, los virus evolutivos deben ser adoptados evitando así la ocurrencia de la osteonecrosis de los maxilares.

DESCRIPTORIOS: Osteonecrosis de los maxilares; Bisfosfonatos; Tratamientos dentales.

¹ Aluno de graduação em Odontologia, Universidade UNIVERITAS/UNG, Campus Guarulhos Centro.

² Aluno de graduação em Odontologia, Universidade UNIVERITAS/UNG, Campus Guarulhos Centro.

³ Aluno do curso de pós-graduação em Odontologia da Universidade UNIVERITAS/UNG, Campus Guarulhos Centro.

⁴ Aluno de graduação em Odontologia, Universidade UNIVERITAS/UNG, Campus Guarulhos Centro.

⁵ Aluno do curso de pós-graduação em Odontologia da Universidade UNIVERITAS/UNG, Campus Guarulhos Centro.

⁶ Mestre e doutora em Periodontia, professora do curso de graduação e pós-graduação em Odontologia da Universidade UNIVERITAS/UNG, Campus Guarulhos Centro (gabi.giro@gmail.com).

INTRODUÇÃO

A manutenção da massa óssea é, principalmente, o resultado do equilíbrio entre a ação dos osteoblastos (responsáveis pela formação óssea), e a ação dos osteoclastos (que agem no processo de reabsorção do tecido ósseo). Diversos fatores podem atuar nos sítios de remodelação, levando ao estímulo e diferenciação destas células. Condições inerentes à idade, ao sexo, situação hormonal (como a menopausa), o sedentarismo, bem como algumas enfermidades, como doença de Paget, osteoporose, algumas neoplasias (como o mieloma múltiplo e metástase óssea de tumores principalmente na próstata e mama), podem influenciar diretamente no metabolismo do tecido ósseo.¹

Com o propósito inicial de melhorar a qualidade de vida de participantes portadores de neoplasias, passíveis de metástases ósseas, foi desenvolvida uma classe de medicamentos denominados bisfosfonatos. Essas drogas possuem grande afinidade pela hidroxiapatita, ligando-se fortemente à porção mineral do tecido ósseo, e apresentam um longo tempo de meia vida. Os bisfosfonatos que possuem nitrogênio em sua estrutura, agem na inibição da remodelação óssea mediada por osteoclastos, por interferir na prenilação de algumas proteínas formadas na via metabólica da síntese do colesterol. Essas proteínas regulam processos que são importantes para a função dos osteoclastos e a organização celular, levando a célula à apoptose. Tais efeitos sobre os osteoclastos levam primariamente à inibição da reabsorção e, secundariamente, à diminuição da remodelação óssea.²

Um dos bisfosfonatos mais utilizados atualmente é o alendronato. O fato de o medicamento agir na superfície de reabsorção, diminuindo a atividade dos osteoclastos e acelerando a apoptose dos mesmos,^{3,4} fez com que essa droga passasse a ser utilizada no tratamento de participantes com diminuição da massa óssea proveniente da queda nos níveis de estrógeno, uma vez que esse medicamento promove o aumento na densidade mineral óssea.⁵ Quando avaliado o efeito do alendronato sobre a osteointegração, foi observado aumento na densidade óssea e torque de remoção dos implantes,^{7,8} além da manutenção da área de contato osso/implante com padrões semelhantes ao de animais controle.⁸⁻¹⁰ Entretanto, a partir de 1995, casos de insucessos de implantes osteointegrados em função na cavidade bucal¹¹⁻¹³ e a partir de 2003, diversos casos de ocorrência de osteonecrose dos maxilares relacionados ao uso de bisfosfonatos após procedimentos invasivos na cavidade oral, passaram a ser relatados.^{12, 14-16} Porém, a partir

de 2013, um comitê especial da Academia Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AAOMS)¹ decidiu mudar esta denominação, uma vez que outras classes medicamentosas passaram a apresentar a osteonecrose dos maxilares como intercorrência após a realização de procedimentos odontológicos invasivos.

A partir disto, a complicação até então conhecida por osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonato, passou a ser denominada osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos¹. Este efeito colateral do uso de certos agentes inibidores da reabsorção óssea, tornou-se um tabu na odontologia, uma vez que passou a amedrontar os cirurgiões dentistas quando se deparam com pacientes sob tratamento com esses medicamentos.

Portanto, consideramos única a oportunidade de descrição do protocolo de tratamento odontológico de pacientes que fazem uso contínuo dessa classe de medicamentos, com o intuito de guiar a classe odontológica na tomada de decisão clínica frente a esses pacientes, quanto à possibilidade da ocorrência de intercorrências e os devidos meios de evitá-las e/ou tratá-las.

OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo a descrição dos protocolos para tratamento dentário de pacientes que fazem uso contínuo de medicamentos com potencial de inibição da reabsorção, segundo recomendações da Academia Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AAOMS).¹

Métodos

Este estudo foi baseado nas recomendações da Academia Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AAOMS), por meio do levantamento bibliográfico de trabalhos pertinentes ao tema, publicados até dezembro de 2016. A pesquisa foi realizada eletronicamente na base de dados Pubmed pelo título e resumo. Nos casos em que os estudos se mostraram pertinentes ao tema desta revisão, o artigo foi acessado na íntegra.

Os termos utilizados nas buscas eletrônicas foram: osteonecrose dos maxilares, bisfosfonatos, tratamento dentário, tratamento osteonecrose, protocolos.

Como padrão de inclusão no estudo buscou-se artigos que mostraram o modo de ação dos bisfosfonatos, que relatavam protocolos de atendimento de pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares, que abordassem a incidência da osteonecrose, as populações em que este quadro clínico era mais prevalente e seus fatores de risco. Foram excluídos neste estudo

resumos em anais de congressos, teses, dissertações, livros e capítulos de livros. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 artigos para inclusão na revisão de literatura.

Revisão da literatura

A implicação do uso de drogas bloqueadoras da reabsorção óssea na cavidade oral.

O tratamento odontológico em pacientes de risco para o desenvolvimento da osteonecrose induzida por bisfosfonatos tem sido fortemente debatido nos dias atuais.¹⁷ Porém não há evidências científicas suficientes que amparem tais decisões e que estimem corretamente as chances de ocorrência da osteonecrose, nem mesmo da previsibilidade de sucesso do tratamento a ser realizado, como no caso da inserção de implantes osteointegrados ou extrações dentárias.

A osteonecrose é um estado irreversível, na qual o tecido ósseo perde sua capacidade de remodelação e sua vascularização, e acaba resultando em necrose da área onde foi realizada a intervenção¹⁸. Suspeita-se que sua etiologia esteja relacionada com a estagnação da remodelação óssea por meio da supressão da reabsorção óssea, deficiência na angiogênese, intervenções traumáticas, e presença de infecções, tudo isto devido ao uso contínuo de certas classes de medicamentos. Porém nenhum estudo mostrou ao certo a origem do problema, nem mesmo existem explicações concretas sobre sua fisiopatologia.

O diagnóstico da osteonecrose dos maxilares é baseado nos seguintes critérios: paciente que esteja ou que tenha sido submetido ao tratamento com alguma droga inibidora da reabsorção óssea ou da função vascular, exposição de tecido ósseo na região maxilofacial por um período maior que 8 semanas, sem história pregressa de tratamento radioterápico de cabeça e pescoço.

Dentre os medicamentos envolvidos na sua etiologia encontramos os bisfosfonatos. Os bisfosfonatos são análogos sintéticos não metabólicos do pirofosfato que tem a ação de inibir a atividade e a proliferação dos osteoclastos (células que compõem a matriz óssea e atuam na remodelação óssea por meio da reabsorção).¹⁹

A associação do uso de bisfosfonatos e a osteonecrose da maxila e mandíbula ainda não é esclarecida apesar de evidências sobre a interação. Alguns autores mostraram que os pacientes mais suscetíveis são os portadores de neoplasias, uma vez que estes pacientes fazem uso intravenoso de altas doses da medicação. Porém, há relatos também de pacientes crônicos em

tratamento via oral, em menor dose, por agravos como osteoporose e osteopenia, doença de Paget e osteogênese imperfecta.²⁰ Sabe-se, além disso, que o risco da ocorrência de osteonecrose na mandíbula parece ser superior à da maxila.²¹ Outros fatores podem estar associados à ocorrência da osteonecrose como o tabagismo, etilismo e pacientes com deficiência na higiene bucal.²⁰

Além dos bisfosfonatos, as outras drogas relacionadas ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares são o desonumab, um agente um inibidor do RANKL, (molécula responsável pela ativação osteoclástica durante o processo de reabsorção) que surgiu na tentativa de substituir o alendronato (bisfosfonato utilizado para o tratamento da osteoporose), e medicações antiangiogênicas, utilizadas para o tratamento de neoplasias gastrointestinais e carcinomas renais. Porém estes medicamentos possuem uma menor abrangência populacional. E por isto, os relatos de casos ligados a esses medicamentos ainda são proporcionalmente menores que os relatos de caso ligados aos bisfosfonatos.

Pacientes de risco para ocorrência da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos.

Apesar da baixa prevalência da osteonecrose, hoje sabemos que todos os pacientes submetidos a tratamento com estes medicamentos são, em maior ou menor grau, pacientes de risco, fato que passou a assombrar os cirurgiões dentistas. Este risco está associado ao tipo de medicação utilizada, dose e tempo de tratamento. O risco de ocorrência de osteonecrose em pacientes em tratamento com bisfosfonatos é de 0,019%, ou seja, 1.9 casos para cada 10.000 pacientes submetidos ao tratamento.²²⁻²³ Este risco é aumentado quando o paciente com câncer é submetido ao tratamento prolongado com zoledronato, chegando a 1% quando o levantamento é realizado em estudos controlados, com nível 1 de evidencia científica.²⁴ Valores muito próximos a esses são encontrados para pacientes com neoplasias tratados com desonumab (0,7 – 1,9%). Porém o paciente que mais assombra os cirurgiões dentistas são os pacientes tratados com bisfosfonatos orais para controle e tratamento da osteoporose, uma vez que se estima que cerca de 5.1 milhões de pacientes acima de 55 anos receberam prescrição de alendronato no período de 1 ano ao redor do mundo (dados do United States Food and Drug Administration), mesmo os estudos demonstrando as menores evidencias de associação. Estima-se que a incidência da osteonecrose em pacientes em tratamento de longo prazo com alendronato, via oral, seja em torno

de 0,1%, podendo aumentar para 0,21% quando este tratamento se estende por mais de 4 anos.²⁵

Protocolo de atendimento de pacientes em tratamento com Bisfosfonatos, segundo a Academia Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial.

Recentemente, Ruggiero e seus colaboradores (2014)¹ desenvolveram um protocolo de atendimento desses pacientes de risco, bem como de manejo das situações que resultem nesta complicação, com o intuito prevenir e/ou minimizar sua ocorrência, bem como de orientar os pacientes sobre os riscos a que esta sendo submetido.

Pacientes em tratamento para neoplasias:

Os autores destacam a importância de uma detalhada avaliação dentária previamente ao início do tratamento com antirreabsorptivos e antiangiogênicos. Portanto, caso a condição sistêmica permita, o início da terapia com os antireabsorptivos deve ser adiada (de 14 a 21 dias) até que a adequação do meio bucal seja estabelecida. Esta decisão deve ser tomada pelo cirurgião dentista, em colaboração com o oncologista responsável pelo tratamento. Esta adequação deve incluir a coleta das informações necessárias em anamnese completa, exame clínico detalhado e exames radiográficos para um melhor planejamento do tratamento em questão. A identificação da presença de mobilidade dentária, doença periodontal, raízes residuais, lesões de cárie, patologias periapicais, falta de estabilidade de próteses e possíveis áreas de trauma ocasionadas pelo uso dessas próteses também são de extrema importância na manutenção da saúde dos tecidos bucais, bem como na prevenção de ocorrências da osteonecrose dos maxilares. Dentes não facilmente restauráveis ou com prognóstico ruim devem ser extraídos. Além disso, a motivação do paciente com relação à correta manutenção da higiene bucal, aplicação tópica de flúor, bochechos com clorexidina também são encorajados, uma vez que uma das hipóteses etiológicas está relacionada com o grau de higiene do paciente.

Pacientes em tratamento para osteoporose:

Nos pacientes em tratamento com bisfosfonatos para osteoporose e que necessitavam de extrações dentárias, ou qualquer outro procedimento que envolvesse o acesso ao tecido ósseo (como instalação de implantes dentais, tratamento de doença periodontal e tratamento de lesões periapicais), havia o consenso da suspensão

da medicação por 3 meses antes da intervenção e 3 meses após a intervenção. Porém não há evidências de que a interrupção do tratamento por um curto período irá alterar o risco de incidência da osteonecrose nesses pacientes. Deste modo estabeleceu-se que, nestes pacientes, extrações e procedimentos mais invasivos não são contraindicados. E que pacientes que receberam a medicação por um período menor que 4 anos, não necessitam descontinuar a medicação durante a realização do procedimento. Sugere-se que no caso de instalação de implantes dentários, os pacientes devem assinar um termo de consentimento livre e esclarecido, informando os possíveis riscos de falha de implante a longo prazo e do risco, mesmo que baixo, do desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

Em pacientes com em uso da medicação há mais de quatro anos, deve-se respeitar a orientação de pausa na terapia de 2 meses antes e 3 meses após a intervenção.²⁶ Outro ponto importante com relação a esses pacientes é o uso de marcadores biológicos da remodelação óssea, como o CTX. Exame este que era utilizado para estimar o risco de ocorrência da osteonecrose dos maxilares. Porém o uso desses marcadores não foi validado até o momento.²⁷⁻³¹ Sendo assim, o uso da dosagem destes marcadores não é mais recomendado. De qualquer maneira, as pesquisas nesta área seguem na busca de um preditor de risco.

Em relação aos pacientes em tratamento de neoplasias com bisfosfonatos intravenosos ou desonumab, somente os tratamentos eletivos devem ser realizados, e procedimentos mais invasivos devem ser evitados sempre que possível, uma vez que o risco de ocorrência da osteonecrose é aumentado nesses pacientes. Caso não possa ser evitado, é necessário o contato com o médico oncologista responsável e o acompanhamento deste paciente é necessário. Estes pacientes devem relatar qualquer alteração como edema ou exposição óssea ao Cirurgião Dentista, bem como adquirir maior zelo com a saúde bucal.

Classificação e manejo clínico da ocorrência da osteonecrose dos maxilares.

No caso do paciente apresentar alguma manifestação compatível com a osteonecrose dos maxilares, a preocupação primordial deve ser o controle da dor e de infecções em tecidos moles e tecido ósseo, bem como tentar minimizar a evolução deste processo. A extração de elementos com sintomatologia dolorosa na área de necrose deve ser considerada, pois o risco de agrava-

mento da doença estabelecida é nulo. Independentemente do estágio da doença, as áreas de osso necrótico e sequestro ósseos são uma fonte constante de irritação aos tecidos moles e devem ser removidos ou recontornados para melhorar a resposta do tecido gengival.³¹

Existe um sistema de estadiamento elaborado pela AAOMS1 em 2014 para a devida compreensão da progressão da osteonecrose e a conduta adequada para cada caso, que apresentamos a seguir:

No estágio 0 são incluídos os pacientes em terapia com agentes antirreabsortivos e anti-angiogênicos sem exposição óssea aparente. Os sintomas incluem odontalgias com etiologia não estabelecida, sensação dolorosa que irradia pelo maxilar ou dor sinusal, mobilidade dental não explicado por periodontopatias, fístula periapical ou periodontal não associada com necrose pulpar causada por cáries, trauma ou restaurações e achados radiográficos não compatíveis com as características clínicas. A conduta para tais pacientes inclui o acompanhamento frequente devido ao potencial de evolução, controle sistêmico com uso de analgésicos para a dor e antibióticos para a infecção.

O estágio 1 inclui os pacientes que apresentam a exposição de tecido ósseo necrosado ou fístulas, sem sintomatologia dolorosa e sem infecção instalada. O procedimento proposto para tal fase da doença é a indicação do uso de clorexidina 0,12%, acompanhamento clínico mensal e reconsideração da suspensão da medicação.

No estágio 2 estão inseridos os pacientes sintomáticos com área de tecido ósseo necrótico exposto ou presença de fístula, associados a infecção, dor, eritema, com ou sem coleção purulenta. Neste estágio o cirurgião dentista responsável deve indicar o uso de enxaguantes bucais antimicrobianos (clorexidina 0,12%) associado ao uso de antibioticoterapia, medicação para controle da dor e realização de procedimentos cirúrgicos para a erradicação dos irritantes do tecido mole para o favorecimento do controle da infecção.

O terceiro e último estágio reúne os pacientes com osso necrótico aparente ou presença de fístula e infecção instalada somada a outras complicações mais severas como: fratura patológica fístula extraoral, comunicação bucosinusal, osteólises extensas e progressão da região atingida para a borda inferior do ramo mandibular seio maxilar e zigomático maxilar. Em casos de estágio 3, a melhor conduta avaliada é terapia antibiótica para combate da infecção e a sugestão de ressecção e reconstrução da região atingida com placas. Mas o potencial

de efeitos indesejados para os usuários de bisfosfonatos deve ser relatado aos mesmos, assim como as amostras do osso ressecado devem ser encaminhadas para análise histopatológica do potencial de malignidade. As extrações dentais são autorizadas se os dentes em questão estiverem localizados na área acometida pela osteonecrose, pois não oferece um agravamento da doença, também é aconselhada a remoção dos tecidos ósseos com mobilidade para uma melhor cicatrização.

DISCUSSÃO

A análise de variados artigos nacionais e internacionais que incluem pacientes que utilizam, ou já utilizaram, bisfosfonatos é bastante contundente quanto à falta de embasamento científico com relação ao risco de acometimento da osteonecrose dos maxilares.¹⁷ É notável que apesar da baixa incidência, a falta de conhecimento específico com relação a esta patologia por parte de médicos e cirurgiões dentistas para lidar com este tipo de paciente, acaba provocando certo pavor no profissional, comprometendo o bem-estar desses pacientes.

No caso dos bisfosfonatos, uma classe de drogas utilizada em larga escala na população de mulheres idosas, visando a prevenção de fraturas vertebrais, e com isso minimizando a invalidez nesta população, observou-se uma baixa taxa de ocorrência de osteonecrose (cerca de 0,1%), possibilitando a abordagem terapêutica cirúrgica nesses pacientes, desde que tomadas as devidas precauções e dependendo do tempo de uso de bisfosfonato pelo paciente. Os trabalhos mostraram que o índice de sucesso neste paciente é alto e que o risco de ocorrência deste efeito colateral não deve inviabilizar procedimentos terapêuticos com o intuito de restabelecer a correta função e estética dos elementos dentários.

Obviamente, pacientes em tratamento de neoplasias, cuidados adicionais devem ser tomados e intervenções paliativas devem ser adiadas, uma vez que o paciente se encontra em uma fase de grande fragilidade. Portanto sua saúde deve ser a prioridade neste momento. Além disso, doses maiores, a potência e a via de administração desses medicamentos acabam elevando as taxas de incidência desta complicação, contraindicando assim as intervenções odontológicas invasivas.

Em relação ao risco de ocorrência de osteonecrose, deve-se ressaltar que, indivíduos com higiene bucal precária, tabagistas, pacientes com maior risco a doenças periodontais e pacientes com doenças sistêmicas progressas, apresentam chances amplificadas de surgimento de comprometimentos no tecido

ósseo. Uma atenção especial também deve ser dada às mulheres que fazem o uso dessas classes de medicamentos por períodos superiores a 4 anos, já que o medicamento permanece por longos períodos no organismo, variando de acordo com a medicação utilizada. Porém não se estabeleceu uma contraindicação absoluta para a realização de procedimentos cirúrgicos que se façam necessários.

Ruggiero e seus colaboradores¹ ressaltam a necessidade de evitar ou suspender a medicação para a realização de cirurgias de implantes e extrações como protocolo seguro. Mas atualmente, pesquisas em humanos estão em andamento para obtermos uma resposta a este debate controverso. Os cirurgiões dentistas para atender pacientes que usam bisfosfonato necessitam superar o receio, respeitando a recomendação de Scarpa³² sobre seguir o protocolo terapêutico baseado nos casos clínicos e científicos apurados. É relevante observar que os bisfosfonatos orais apresentam um risco de incidência de osteonecrose menor do que os bisfosfonatos intravenosos. Porém em caso da doença instalada e de acordo com a fase em que se encontra a lesão, o clínico deve estar apto para seguir o protocolo mais adequado para o controle da progressão da lesão.

Pode-se observar que a prevenção ainda persiste como a maior forma de combate a este tipo de patologia grave. A comunicação entre médico, cirurgião dentista e paciente sobre a possibilidade de osteonecrose, mais especificamente a que atinge os maxilares, é primordial principalmente em pacientes com maiores predisposições a doença. A atenção não deve ser exclusivamente àqueles que fazem a terapia com anti-reabsortivos, mas também aos pacientes que utilizam tratamento com antiangiogênicos, os que possuem doença periodontal, etilistas e tabagistas. Isso porque na maioria das vezes a doença é assintomática e somente é detectada em achados radiológicos onde sua evolução já pode ter acometido uma extensa área de tecido ósseo da mandíbula e/ou maxila. O protocolo seguro para um plano de tratamento correto a pacientes afetados pela doença, com a utilização de agentes antimicrobianos e antibióticos, e até mesmo algumas cirurgias ressectivas, no intuito de preservar a integridade do tecido gengival, vem a ser o meio de ação, até então, mais eficiente na manipulação desses casos.

Ainda são necessárias pesquisas mais intensas e mais bem delineadas sobre o assunto, com o objetivo de se esclarecer etiologia e a real associação desses

medicamentos com a osteonecrose dos maxilares, bem como definir os agentes preditores de risco que possam guiar médicos e cirurgiões dentistas quanto a conduta a ser utilizada para o tratamento desses pacientes.

CONCLUSÃO

Como verificado na literatura podemos concluir que o tratamento odontológico em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos é possível, devido à baixa incidência de osteonecrose dos maxilares ligada a ação de medicamentos, principalmente àqueles ligados ao controle de doenças não neoplásicas. Porém vale ser ressaltado que protocolos preventivos devem ser adotados com o intuito de prevenir a ocorrência da osteonecrose dos maxilares.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fapesp pelo apoio financeiro à linha de pesquisa dos autores (Auxílio Fapesp #2014/25228-7).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(10):1938-56.
2. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2002; 4(1):30-4.
3. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA. Bisphosphonate action alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest.* 1991; 88(6):2095-105.
4. Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone.* 1996; 19(3):281-90.
5. Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Clin Geriatr Med.* 2003; 19(2):395-414.
6. Giro G, Gonçalves D, Sakakura CE, Pereira RM, Marcantonio Júnior E, Orrico SR. Influence of estrogen deficiency and its treatment with alendronate and estrogen on bone density around osseointegrated implants: radiographic study in female rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(2):162-7.

6. Giro G, Sakakura CE, Gonçalves D, Pereira RM, Marcantonio Júnior E, Orrico SR. Effect of 17 beta-estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J Periodontol.* 2007; 78(7):1316-21.
7. Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003; 18(2):218-23.
8. Duarte PM, De Vasconcelos Gurgel BC, Sallum AW, Filho GR, Sallum EA, Nocitiff JR. Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants in ovariectomized rats. *J Periodontol.* 2005; 76(1):107-14.
9. Viera-Negrón YE, Ruan WH, Winger JN, Hou X, Sharawy MM, Borke JL. Effect of ovariectomy and alendronate on implant osseointegration in rat maxillary bone. *J Oral Implantol.* 2008; 34(2):76-82.
10. Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995; 10(1):74-8.
11. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(7): 1662-6.
12. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patient staking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol.* 2007; 78(9):1664-9.
13. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys Júnior LG, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist.* 2010; 30(2):77-82.
14. Martin DC, O'ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, Lo JC. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(3): 508-14.
15. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9):1238-9.
16. Gegler A, Cherubini K, Figueiredo MA, Yurgel L, Azambuja A. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(1): 25-3
17. Ribeiro RC, Vitorino NS, Freitas PHL, Souza RCN. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case report. *Rev. Odontol UNESP.* 2011; 40(5):264-267.
18. Poubel VLN, Cruz DSM, Gil LF, Normeu Lima-Júnior N, Claus JDP, Gil JN. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac,* 2012; 12(1):33-42.
19. Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(4):401-7.
20. Bezeruska C, Scariot De Moraes R, Müller PR, Klüppel LE, Barbosa Rebellato NL, Da Costa DJ. Osteonecroses maxilo-mandibulares relacionadas à utilização de bisfosfonatos. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.* 2012, 12(1):109-114.
21. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol.* 2014; 19(2):403-10.
22. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, Keane M, Gil M, Davies C, Burkinshaw R, Houston SJ, Grieve RJ, Barrett-Lee PJ, Thorpe H. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 127(2):429-38.
23. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009; 27(32):5356-62.
24. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS. Predicting risk of osteonecrosis of the jaw with oral bisphosphonate exposure (PROBE). Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(2):243-53.
25. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* 2013; 61(5):33-8.

26. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol.* 2008; 44(11):1088-9.
27. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(12):2644-8.
28. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 106(3):389-91.
29. Migliorati CA, Saunders D, Conlon MS, Ingstad HK, Vaagen P, Palazzolo MJ, Herlofson BB. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *J Am Dent Assoc.* 2013; 144(4):406-14.
30. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110(4):509-16.