

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST
CURSO DE ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC II
JAQUELINE MACHADO

**OSTEONECROSE DE MAXILARES INDUZIDOS POR
BISFOSFONATOS**

LAGES, SC

2020

JAQUELINE MACHADO

**OSTEONECROSE DE MAXILARES INDUZIDOS POR
BISFOSFONATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
UNIFACVEST, como requisito obrigatório
para obtenção do grau de Bacharel em
Odontologia.

Orientadora: Profa. M. Carla Cioato Piardi

LAGES, SC

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente, por ter me abençoado em todo esse caminho, principalmente nas horas de dificuldade me dando força pra continuar minha trajetória.

Agradeço aos meus pais Altair e Elisiane, por terem estado ao meu lado me apoiando durante todo esse tempo, sempre acreditando nas minhas escolhas, me dando forças pra continuar quando eu mesma pensei em desistir. Obrigado por serem meus pilares e estarem comigo sempre, sem vocês nada disso seria possível.

Ao meu irmão e minha irmã que estiveram presentes em cada momento da minha vida, e me ajudaram de alguma forma. E toda a minha família de um modo geral, que sempre torceram por mim.

Agradeço a minha orientadora, Profa. M. Carla Cioato Piardi, por toda atenção e dedicação ao longo deste trabalho, sempre prestativa em cada dúvida que surgia, sem você não teria conseguido.

Agradeço a cada professor que fez parte dessa jornada, vocês foram imprescindíveis na minha formação.

Aos amigos que se fizeram presentes durante esse tempo, deixando os dias mais leves, o meu muito obrigado.

OSTEONECROSE DE MAXILARES INDUZIDOS POR BISFOSFONATOS

RESUMO

Introdução: Os bisfosfonatos são reguladores ósseos utilizados cada vez mais no tratamento de doenças metastáticas, osteoporose e doença de Paget. Com o grande número de pacientes fazendo tratamento com este medicamento, é necessário o conhecimento sobre um efeito adverso do mesmo que é a osteonecrose dos maxilares relacionado a essa terapia medicamentosa. É de fundamental importância que o cirurgião dentista tenha conhecimento sobre esta patologia, para que possa realizar a melhor conduta de tratamento a fim de diminuir o sofrimento do seu paciente. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é analisar através de revisão de literatura a prevalência e relação de osteonecrose dos maxilares, de pacientes em tratamento com medicamentos bisfosfonatos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura, buscando publicações entre os anos 2010 a 2020, nos sites de buscas PubMed, Scielo e Lilacs. Foram selecionados artigos, dissertações e teses nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. O tempo de busca dos estudos foi de setembro de 2019 a outubro de 2020. Estudos que não se referiam a osteonecrose de maxilares não foram incluídos neste estudo. Foram excluídos artigos que tratavam de osteorradionecrose. **Revisão Bibliográfica:** Os bisfosfonatos alteram o metabolismo ósseo diminuindo a reabsorção e aumentando a massa óssea. São considerados padrão para o tratamento de neoplasias com metástases ósseas e osteoporose entre outras patologias que afetam o osso. Um efeito adverso desta medicação é a osteonecrose de maxilares por bisfosfonatos, que consiste em uma área de exposição do osso necrótico, que não cicatriza em oito semanas em pacientes em tratamento com bisfosfonatos. **Resultados:** Foram utilizados para a construção deste trabalho 16 artigos sobre osteonecrose de maxilares induzidos por bisfosfonatos. A base de dados que teve mais resultados incluídos foi o Pubmed, com 13 estudos. Dos 16 estudos incluídos, 10 avaliaram o desenvolvimento e os fatores relacionados a osteonecrose de maxilares por bisfosfonatos, onde houve uma homogeneidade pelo sexo feminino, fazendo o uso de BFs intravenosos, portadores de doenças malignas, após extrações onde a mandíbula foi a mais afetada em todos os estudos. **Conclusão:** A osteonecrose de maxilares é uma doença relacionada ao uso de bisfosfonatos, um medicamento muito utilizado no tratamento de doenças ósseas como osteoporose, mieloma múltiplo e neoplasias com metástases ósseas muito comuns em câncer de mama, próstata e pulmão. Tem uma predileção pelo sexo feminino, doenças malignas e são desencadeados na grande maioria por extrações ou traumas na região de mandíbula que é a

mais afetada. Ainda não existe um tratamento padrão para a ONMB, o ideal é que o paciente antes de iniciar o tratamento com BFs passe por uma consulta odontológica para realizar possíveis tratamentos invasivos e alcançar uma boa saúde bucal. É uma doença que em estágios iniciais não possui sinal nem sintoma, porém quando em estágios mais avançados apresenta dor intensa, com áreas de exposição óssea, levando a uma queda na qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: osteonecrose, bisfosfonatos e osteonecrose de maxilares.

OSTEONECROSIS OF JAWS INDUCED BY BISPHOSPHONATES

ABSTRACT

Introduction: Bisphosphonates are bone regulators increasingly used in the treatment of metastatic diseases, osteoporosis and Paget's disease. With the large number of patients undergoing treatment with this medication, it is necessary to know about an adverse effect of the same as osteonecrosis of the jaws related to this drug therapy. It is of fundamental importance that the dental surgeon has knowledge about this pathology, so that he can perform the best treatment conduct in order to reduce the suffering of his patient. **Objective:** The objective of this study is to analyze, through a literature review, the prevalence and relationship of osteonecrosis of the jaws of patients undergoing treatment with bisphosphonates. **Methodology:** A literature review was carried out, looking for publications between the years 2010 to 2020, on the search sites PubMed, Scielo and Lilacs. Articles, dissertations and theses in Portuguese, English and Spanish were selected. The search time for the studies was from September 2019 to October 2020. Studies that did not refer to osteonecrosis of the jaws were not included in this study. Articles that treated osteoradionecrosis were excluded. **Bibliographic Review:** Bisphosphonates alter bone metabolism by decreasing resorption and increasing bone mass. They are considered standard for the treatment of neoplasms with bone metastases and osteoporosis, among other pathologies that affect bone. An adverse effect of this medication is osteonecrosis of the jaws by bisphosphonates, which consists of an exposure area of the necrotic bone, which does not heal in eight weeks in patients being treated with bisphosphonates. **Results:** 16 articles on osteonecrosis of the jaws induced by bisphosphonates were used for the construction of this work. The database that had the most results included was Pubmed, with 13 studies. Of the 16 studies included, 10 evaluated the development and factors related to osteonecrosis of the jaws by bisphosphonates, where there was a homogeneity by the female sex, using intravenous BFs, carriers of malignant diseases, after extractions where the mandible was the most affected in all studies. **Conclusion:** Jaw osteonecrosis is a disease related to the use of bisphosphonates, a medication widely used in the treatment of bone diseases such as osteoporosis, multiple myeloma and neoplasms with bone metastases very common in breast, prostate and lung cancer. It has a predilection for the female sex, malignant diseases and is triggered in the great majority by extractions or traumas in the region of jaw that is the most affected. There is still no standard treatment for ONMB, the ideal is that the patient before

starting treatment with BFs undergo a dental consultation to perform possible invasive treatments and achieve good oral health. It is a disease that in early stages has no sign or symptom, but when in more advanced stages it presents severe pain, with areas of bone exposure, leading to a decrease in the patient's quality of life.

Keywords: osteonecrosis, bisphosphonates and jaw osteonecrosis

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BFs- Bisfosfonatos

ONMB- Osteonecrose de maxilares por bisfosfonatos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. METODOLOGIA.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1. Bisfosfonatos	13
3.1.1. Mecanismo de ação	13
3.1.2. Principais doenças tratadas com bisfosfonatos.....	14
3.1.2.1. Osteoporose	14
3.1.2.2. Doença de Paget	14
3.1.2.3. Hipercalcemia.....	14
3.1.2.4. Mieloma Múltiplo.....	14
3.1.3. Apresentação dos medicamentos.....	14
3.1.3.1 Bisfosfonatos orais	15
3.1.3.2. Bisfosfonatos intravenosos	15
3.2. Osteonecrose.....	15
3.2.1 Fatores de riscos associados	15
3.2.1.1 Fatores de risco relacionados a medicamentos.....	16
3.2.1.2. Fatores de risco locais.....	16
3.2.1.3. Fatores de risco sistêmicos e demográficos.....	16
3.3. Classificação e Diagnóstico.....	16
3.4 Tratamento.....	17
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO	21
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
8. ANEXOS.....	29

1. INTRODUÇÃO

Bisfosfonatos (BFs) Representam um grande avanço no tratamento de algumas doenças metabólicas dos ossos e tem sido amplamente utilizado com grande sucesso na última década (SOARES *et al.*; 2019). Atualmente são utilizados no tratamento de diversas patologias ósseas como: osteoporose, doença de Paget e segundo as diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), os BFs são considerados o tratamento padrão na terapêutica de mieloma múltiplo e de metástases osteolíticas, ocorrências comuns em neoplasias de pulmão, mama e próstata (FLORES *et al.*; 2016).

Com o crescimento do uso em longo prazo desses medicamentos, surgiram os primeiros relatos de complicações associadas à sua utilização, a osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos (ONMB) que foi relatada pela primeira vez em 2003, quando foram demonstradas 36 lesões ósseas em mandíbula e/ou maxila em pacientes que faziam uso de Bisfosfonatos intravenosos, quando submetidos a procedimentos odontológicos invasivos ou em casos de infecções secundárias e traumatismos (FRASCINO; FORTE.; 2016).

A ONMB foi conceituada em 2007 pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) como sendo caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam bisfosfonatos sistemicamente e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular (BROZOSKI *et al.*; 2012).

A osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais afetada. O fármaco selecionado, a dose, via de administração e o tempo de tratamento são características importantes que interferem na resposta clínica e no acúmulo no organismo (IZQUIERDO *et al.*;2011). A ocorrência é mais frequentemente relacionada ao uso intravenoso, mensal e por um período maior que três anos (PASSERI *et al.*;2011). Dados avaliados demonstram que 0,5% dos pacientes obtiveram o risco do desenvolvimento da doença após exodontias usando o medicamento por via oral. Já os que usaram o medicamento por via endovenosa apresentaram o risco de 1.6% a 14.8% do desenvolvimento após exodontias (CHIANESI *et al.*; 2018).

Embora não exista tratamento definitivo para essa complicação, recomenda-se tratamento paliativo, incluindo antibióticos, analgésicos e enxaguantes bucais com clorexidina durante um longo período. A principal conduta consiste na prevenção e diminuição da progressão do osso necrótico, controle da infecção e alívio da dor (SCARPA *et al.*; 2010). O conhecimento do cirurgião dentista sobre os riscos do tratamento BFs é crucial para a prevenção desta

complicação e, nos casos de lesão já emergente, para o diagnóstico atento e encaminhamento adequado dos pacientes a um especialista (HRISTAMYAN-CILEV *et al.*; 2018).

Portanto, este estudo tem como objetivo analisar através de revisão de literatura a prevalência e relação de osteonecrose dos maxilares, de pacientes em tratamento com medicamentos bisfosfonatos.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, buscando publicações entre os anos 2010 a 2020, nos sites de buscas PubMed, Lilacs e Scielo. Foram selecionados artigos, dissertações e teses nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. O tempo de busca dos estudos foi de setembro de 2019 a outubro de 2020.

A busca dos estudos incluídos foi de acordo com as seguintes palavras-chave: osteonecrose, bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares.

Estudos que não se referiam a osteonecrose de maxilares não foram incluídos neste estudo. Foram excluídos artigos que tratavam de osteorradionecrose.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Bisfosfonatos

Bisfosfonatos são medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, aumentando sua massa e diminuindo o risco de fratura. Possuem uma importante função no tratamento de diversas doenças que afetam o tecido ósseo, como osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e em metástases ósseas, muito comuns nos casos de câncer de pulmão, mama e próstata (IZQUIERDO, C.M.; OLIVEIRA, M.G.; WEBER, J.B. B.; 2011; FLORES *et al.*; 2016).

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato, um inibidor natural de reabsorção óssea. O pirofosfato possui um átomo central de oxigênio (P-O-P) que sofre rápida hidrólise enzimática o que o torna ineficaz para o tratamento de doenças ósseas. Nos BFs, o átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono (P-C-P), o que determina que esses antirreabsortivos sejam mais resistentes à degradação enzimática, aumentando sua meia vida e tornando-os capazes de influenciar efetivamente no metabolismo ósseo (CHAVES *et al.*; 2018).

Quando a ponte de oxigênio é substituída por carbono, formam-se duas cadeias principais R1 e R2 (SAMPAIO *et al.*; 2010). A cadeia lateral R1 confere alta afinidade ao mineral ósseo o que ajuda na sua adesão, permitindo direcionamento eficiente e rápido do BFs ao osso (SCARPA *et al.*; 2010). A cadeia longa R2 determina a potência antirreabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico (SAMPAIO *et al.*; 2010). Ambas as cadeias são de grande importância para a efetividade destes medicamentos (JUNIOR *et al.*; 2007).

Os bisfosfonatos são classificados em dois grupos, BFs não nitrogenados que mais se assemelham com o pirofosfato e os nitrogenados que possuem uma potência relativamente maior. Ambos são incorporados pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea levando estas células a morte (JUNIOR *et al.*; 2007; SCARPA *et al.*; 2010).

3.1.1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos bisfosfonatos no metabolismo ósseo é complexo. Os bisfosfonatos atuam quase que exclusivamente no osso devido à afinidade específica, onde se depositam tanto no osso neoformado quanto na proximidade dos osteoclastos. A meia-vida dos bisfosfonatos em circulação é bastante curta, variando de trinta minutos a duas horas. Porém, uma vez incorporados ao tecido ósseo, podem persistir por até 10 anos, dependendo do tempo de renovação do esqueleto (CHENG *et al.*; 2005).

Os BFs afetam o remodelamento ósseo em vários níveis, apesar dos mecanismos exatos ainda não terem sido completamente elucidados. No nível tecidual, os BFs inibem a

reabsorção óssea, diminuindo o remodelamento ósseo, podendo alterar o grau de formação. No nível celular, os BFs alteram os osteoclastos inibindo sua função de várias maneiras, como: inibição do recrutamento e diminuição do tempo de vida dos osteoclastos e inibição da atividade osteoclástica na superfície óssea. No nível molecular tem se evidenciado que os BFs modulam as funções dos osteoclastos pela interação com receptores da superfície celular ou por enzima intracelular (MARTINS *et al.*; 2009).

3.1.2. Principais doenças tratadas com bisfosfonatos

3.1.2.1. Osteoporose

A osteoporose é o resultado de baixo pico de massa óssea, acrescida da perda fisiológica que ocorre em todos os indivíduos, a partir dos 40 anos, àquelas oriundas da menopausa e andropausa (tipo I) ou da senilidade (Tipo II). A prevalência de osteoporose parece aumentar com a idade. Estudos epidemiológicos indicam uma maior perda óssea após a quarta e quinta décadas de vida, em ambos os sexos, com maior risco para mulheres em período pós-menopausa (JUNIOR *et al.*; 2007).

3.1.2.2. Doença de Paget

A doença de Paget é uma doença óssea comum não metabólica de etiologia indeterminada. Geralmente afeta pessoas de meia-idade e idosos. É inicialmente caracterizada por destruição óssea excessiva, mas isso é seguido por reparo e remodelamento ósseo desorganizado. A condição é principalmente assintomática, mas alguns pacientes podem apresentar dor óssea e fraturas patológicas (CHENG *et al.*; 2005).

3.1.2.3. Hipercalcemia

A hipercalcemia é geralmente resultado da reabsorção óssea excessiva e liberação de cálcio na circulação. É secundária à malignidade metastática óssea, hiperparatireoidismo ou a um efeito humoral da neoplasia. Os pacientes podem apresentar clinicamente confusão, anorexia, dor abdominal, dor muscular e fraqueza. E se não tratada, pode progredir por desidratação para insuficiência renal e morte (CHENG *et al.*; 2005).

3.1.2.4. Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna primária da medula óssea. O tumor é composto por células plasmáticas neoplásicas que destroem o tecido ósseo, principalmente em ossos chatos como costelas, crânio e pelve (CHENG *et al.*; 2005).

3.1.3. Apresentação dos medicamentos

Existem no mercado brasileiro alguns grupos de BFs, com diferentes características. Estes BFs apresentam potências distintas, onde o etidronato apresenta potência de valor um e serve

de valor de referência no cálculo das potências relativas dos demais BFs, conforme mostra a tabela 1 em anexos (JUNIOR *et al.*; 2007).

3.1.3.1 Bisfosfonatos orais

São aprovados para o tratamento da osteoporose e também são frequentemente usados para tratar a osteopenia. Eles também são usados para uma variedade de condições menos comuns, como doença óssea de Paget e osteogênese imperfeita. O uso mais comum, entretanto, é para osteopenia e osteoporose (AAOMS.; 2007).

3.1.3.2. Bisfosfonatos intravenosos

Os bisfosfonatos intravenosos são principalmente usados e eficazes no tratamento e gerenciamento de condições relacionadas ao câncer. Estes incluem hipercalcemia de malignidade, eventos relacionados ao esqueleto associados a metástases ósseas de tumores tais como câncer de mama, câncer de próstata e câncer de pulmão e no tratamento de mieloma múltiplo. Embora não demonstrem aumento da sobrevida, eles tiveram um impacto significativo na qualidade de vida de pacientes com câncer avançado que envolve o sistema esquelético (AAOMS.; 2007).

3.2. Osteonecrose

A osteonecrose é uma condição clínica caracterizada por necrose óssea resultante de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea (SCARPA *et al.*; 2010). A Osteonecrose dos maxilares induzidos por bisfosfonatos (ONMB) é resultado de uma interligação entre metabolismo ósseo alterado pelos bisfosfonatos, trauma local, aumento da necessidade de reparo ósseo, infecção e hipovascularização. Assim, a necrose óssea seria o resultado da incapacidade do tecido ósseo afetado de se reparar ou remodelar frente a quadros inflamatórios desencadeados por estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal (MARTINS *et al.*; 2009; JUNIOR *et al.*; 2007).

A ONMB foi conceituada em 2007 pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) como sendo caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam BFs sistemicamente e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular (BROZOSKI *et al.*; 2012).

3.2.1 Fatores de riscos associados

Os fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose podem ser agrupados como relacionadas a medicamentos, fatores de riscos locais e fatores sistêmicos/demográficos (MARTINS *et al.*; 2009).

3.2.1.1 Fatores de risco relacionados a medicamentos

A potência do fármaco deve ser levada em consideração, pois quanto maior a potência maior será o risco para o desenvolvimento de osteonecrose na região de maxilares. A duração do tratamento com o medicamento também segue o mesmo princípio (LOPES *et al.*; 2009). Os bisfosfonatos administrados via endovenosa parece conferir um risco maior quando comparado aos orais (MARTINS *et al.*; 2009).

3.2.1.2. Fatores de risco locais

As cirurgias dento-alveolares (extrações dentárias, implantes dentários, cirurgia periapical) aumentam os riscos de ONMB em sete vezes (LOPES *et al.*; 2009; JUNIOR *et al.*; 2007).

As lesões são mais frequentes na mandíbula quando comparadas com a maxila e em regiões com mucosa menos espessa sobre proeminências ósseas como tórus lingual, crista milohioideia, tórus palatino (LOPES *et al.*; 2009; JUNIOR *et al.*; 2007).

Os doentes com doença inflamatória dentária concomitante têm sete vezes mais risco de desenvolverem ONMB (LOPES *et al.*; 2009).

3.2.1.3. Fatores de risco sistêmicos e demográficos

A idade aumenta do risco em 9% por cada década de vida. E tem uma predileção pela raça caucasiana (LOPES *et al.*; 2009).

O tipo de neoplasia maligna também é um fator de risco, doentes com mieloma múltiplo seguido do câncer da mama, Osteopenia/osteoporose diagnosticada concomitantemente com neoplasia maligna aumentam as chances de ONMB. Corticoterapia, diabetes, consumo de tabaco, consumo de álcool, higiene oral deficiente e quimioterapia, também podem ser considerados possíveis fatores de risco para a doença (LOPES *et al.*; 2009).

3.3. Classificação e Diagnóstico

A Associação Americana de Cirurgias Buco-MaxiloFaciais (AAOMS) em 2007 propôs o uso da seguinte classificação a fim de direcionar a abordagem dos pacientes com osteonecrose por bisfosfonatos:

1. Pacientes de Risco/ Estágio 0: fazem uso de BFs, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea.

2. Pacientes com ONMB:

Estágio 1: Osteonecrose com exposição, assintomático e sem sinais de infecção.

Estágio 2: Osteonecrose com exposição, em pacientes com sinais clínicos de infecção.
Estágio 3: Osteonecrose com infecção e presença de fratura patológica, fístula extra oral ou osteólise/seqüestros ósseos.

O diagnóstico de ONMB é primeiramente baseado na história e no exame clínico do paciente (BROZOSKI *et al.*; 2012). Nas fases iniciais da ONMB, não se detectam manifestações radiográficas e normalmente os pacientes não apresentam sintomas. Quando a exposição óssea torna-se mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de rugosidades em tecido mole que rodeiam a área do osso necrosado, podendo haver indícios de infecção secundária. Em estágios mais avançados, os indivíduos podem queixar-se de dor intensa, com áreas de parestesia (JUNIOR *et al.*; 2007; MIGLIORATI *et al.*; 2006).

3.4 Tratamento

Antes do tratamento com BFS, o paciente deve passar por um exame da cavidade bucal completo, com realização de todos os procedimentos invasivos, como exodontias, cirurgias periodontais, colocação de implantes. Uma boa saúde oral deve ser alcançada (SCARPA *et al.*; 2010).

Os pacientes no estágio I da osteonecrose são tratados com uso de enxaguantes bucais antimicrobianos, como a clorexidina 0,12%, além do acompanhamento clínico periódico de um a dois meses esses pacientes devem receber instruções quanto ao hábito de higiene bucal e nenhum tratamento cirúrgico deve ser indicado (SCARPA *et al.*; 2010).

No estágio II, recomenda-se o uso do enxaguante bucal antimicrobiano com terapia antibiótica, como penicilinas, controle da dor e debridamento superficial para aliviar a irritação do tecido mole e sequestrotomia pouco traumática. Já no estágio III, recomenda-se o debridamento e a sequestrotomia com a terapia antibiótica e analgésicos (SCARPA *et al.*; 2010).

Outras opções de tratamentos complementares podem ser incluídas como a suspensão do BFS, terapia em câmara hiperbárica, laserterapia e debridamento cirúrgico. Esses tratamentos, porém, nem sempre alcançam a resolução do quadro clínico. A prevenção é, sempre, a melhor opção (BROZOSKI *et al.*; 2012).

Ainda não está comprovado que a interrupção do uso de bisfosfonatos por alguns meses possa ter algum efeito sobre a cicatrização dos tecidos necróticos da cavidade oral. Essa possibilidade deve ser discutida com o médico do paciente e avaliada entre seus riscos e benefícios. A meia-vida dos bisfosfonatos no osso é longa, chegando a durar anos, portanto uma interrupção por poucos meses sobre o uso não faria tanta diferença no composto que já

está incorporado ao tecido esquelético, porém existe a hipótese que poderia reduzir a atividade antiangiogênico ajudando na cicatrização tecidual da lesão (FLORES *et al.*; 2016).

4. RESULTADOS

Foram utilizados para a construção deste trabalho 16 artigos sobre osteonecrose de maxilares induzidos por bisfosfonatos. A base de dados que teve mais resultados incluídos foi o Pubmed, com 13 estudos. Foram encontrados estudos dos tipos revisões sistemáticas, estudos de coorte retrospectivos, estudo transversal, ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com metanálise, estudo de caso controle e revisão não sistemática da literatura. Dos 16 estudos incluídos, 10 avaliaram o desenvolvimento e os fatores relacionados à osteonecrose de maxilares por bisfosfonatos, onde houve homogeneidade pelo sexo feminino, fazendo o uso de BFs intravenosos, portadores de doenças malignas, após extrações onde a mandíbula foi a mais afetada em todos os estudos. Três eram sobre o tratamento ou “férias” medicamentosas, onde ainda não se tem comprovação da descontinuação da terapia com bisfosfonato para o tratamento da osteonecrose. Um estudo sobre variação genética onde o estudo não conseguiu identificar um único gene como fator de risco para ONMB. Um protocolo cirúrgico em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos orais, no qual as duas técnicas obtiveram sucesso e um estudo sobre programa de educação em saúde sobre o conhecimento dos fatores de risco para osteonecrose de maxilares por bisfosfonatos.

Foram encontradas cinco revisões sistemáticas de literatura sendo três delas com metanálise, das quais quatro mostraram que a doença primária estava relacionada com mieloma múltiplo ou câncer de mama, o bisfosfonato utilizado em todos foi o zolendronato com predileção de ONMB em mandíbula ocasionado por extrações. O outro estudo avaliou pacientes sem câncer e concluiu que pacientes fazendo uso de bisfosfonatos possuem chances de duas a três vezes maior de ONMB, do que pacientes que não utilizam estes medicamentos. Dois estudos do tipo transversais onde pacientes com doenças metastáticas tiveram uma porcentagem maior para o desenvolvimento de osteonecrose. Um ensaio clínico randomizado no qual mostrou a importância de educação em saúde sobre o conhecimento e redução dos fatores de risco para ONMB. Quatro estudos de coorte retrospectivos onde além de resultados iguais as revisões sistemáticas, dois eram sobre tempo de aparecimento de ONMB comparando o zolendronato com alendronato onde o resultado foi respectivamente 2,2 e 6,0 anos. E o outro mostrou que o tempo de cura para quem interrompeu o tratamento com BFs após o diagnóstico de ONMB teve um tempo de cura maior 36,9 meses, quando comparado aos que interromperam imediatamente ao diagnóstico que foi de 7 meses. Dois estudos retrospectivos, onde um era sobre dois protocolos cirúrgicos em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos orais, no qual nenhum dos grupos apresentou complicações ou risco de osteonecrose. E uma revisão não

sistemática da literatura, no qual o controle microbiano foi realizado com clorexidina em 93,75%, e o controle de infecção com clindamicina em 53,90% dos casos para o tratamento da ONMB.

5. DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo analisar, através de revisão de literatura, a prevalência e relação de osteonecrose dos maxilares, de pacientes em tratamento com medicamentos bisfosfonatos. Foram utilizados, para a construção deste trabalho, 16 artigos sobre osteonecrose de maxilares induzidos por bisfosfonatos. A base de dados que teve mais resultados incluídos foi o Pubmed, com 13 estudos. Foram encontrados estudos dos tipos revisões sistemáticas, estudos de coorte retrospectivos, estudo transversal, ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com metanálise, estudo de caso controle e revisão não sistemática da literatura. Dos 16 estudos incluídos, 10 avaliaram o desenvolvimento e os fatores relacionados a osteonecrose de maxilares por bisfosfonatos, onde houve uma homogeneidade pelo sexo feminino, fazendo o uso de BFs intravenosos, portadores de doenças malignas, após extrações onde a mandíbula foi a mais afetada em todos os estudos. Três eram sobre o tratamento ou “férias” medicamentosas. Um estudo sobre variação genética. Um protocolo cirúrgico em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos orais, e um estudo sobre programa de educação em saúde sobre o conhecimento dos fatores de risco para osteonecrose de maxilares por bisfosfonatos.

O mecanismo de ação dos BFs consiste em diminuir o suporte vascular local e regular o metabolismo ósseo, reduzindo a ação dos osteoclastos, diminuindo a angiogênese e afetando a remodelação óssea (MACIEL *et al.*; 2019). A literatura tem mostrado que seu uso apresenta efeitos adversos sendo uns dos principais a osteonecrose de maxilares induzidos por bisfosfonatos (FLIEFEL *et al.*; 2015). Essa condição é caracterizada pela presença de exposições ósseas na mandíbula com mais de oito semanas de evolução em pacientes tratados com bisfosfonatos e sem radioterapia prévia em cabeça ou pescoço (MARTINEZ *et al.*, 2017). Os primeiros relatos de ONMB foram relatados pela primeira vez em 2003 e desde então numerosos casos tem aparecido na literatura (PELAZ *et al.*; 2015).

Todos os estudos incluídos neste trabalho mostraram um resultado homogêneo em relação à predileção pelo sexo feminino, em uma margem variando entre 55,71% a 94,44% (FUNG *et al.*; 2016; FLIEFEL *et al.*; 2015; GOODWIN *et al.*; 2016; LEE *et al.*; 2013; MACIEL *et al.*; 2020; MARTINEZ *et al.*; 2016; MARTINS *et al.*; 2017; MHASKAR *et al.*; 2017; MOZZATI, M.; ARATA, V.; GALLESIO, G.; 2013; PELAZ *et al.*; 2014; PETROVIK *et al.*; 2019; PEXE *et al.*; 2018; RAMAGLIA *et al.*; 2018; SAAD *et al.*; 2011; SILVA *et al.*; 2019; SOARES *et al.*; 2019). Uma explicação para esse resultado é a administração de BFs após a menopausa e a alta incidência de câncer de mama e osteoporose em mulheres (MACIEL *et al.*; 2019).

Quando comparados às vias de administração e o medicamento utilizado, o zoledronato (ácido zoledrônico) por via endovenosa foi o medicamento associado a maiores riscos de osteonecrose de maxilares na grande maioria dos estudos com uma variação de 58% a 88% dos casos (FUNG *et al*; 2016; FLIEFEL *et al*; 2015; GOODWIN *et al*;2016; LEE *et al*; 2013; MACIEL *et al*; 2020; MARTINEZ *et al*; 2016; MARTINS *et al*; 2017; MHASKAR *et al*; 2017; PELAZ *et al*; 2014; PETROVIK *et al*; 2019; PEXE *et al*; 2018; RAMAGLIA *et al*; 2018; SAAD *et al*;2011; SILVA *et al*; 2019; SOARES *et al*; 2019). Este medicamento é seguido do alendronato, com uma prevalência de osteonecrose variando entre 11,8% e 25% (FUNG *et al*; 2016; FLIEFEL *et al*; 2015; MARTINS *et al*; 2017; PELAZ *et al*; 2014; RAMAGLIA *et al*; 2018;). O pamidronato, ibandronato e risendronato tiveram menores porcentagens em relação ao risco de osteonecrose de maxilares cerca de 3% a 13,9% (FUNG *et al*; 2016; FLIEFEL *et al*; 2015; GOODWIN *et al*;2016; PELAZ *et al*; 2014; PETROVIK *et al*; 2019; RAMAGLIA *et al*; 2018;). O tempo médio para o aparecimento de ONMB foi de 48,44 meses para BFs de uso oral, e 19,94 meses para BFs via endovenosa (PELAZ *et al*.; 2015).

Outro resultado bastante parecido entre os variados tipos de estudos foi a doença primária onde a maioria dos pacientes diagnosticados com ONMB eram portadores de doenças malignas principalmente mieloma múltiplo e câncer de mama metastático (FUNG *et al*; 2016; FLIEFEL *et al*; 2015; GOODWIN *et al*;2016; MACIEL *et al*; 2020; MARTINEZ *et al*; 2016; MARTINS *et al*; 2017; MHASKAR *et al*; 2017; PELAZ *et al*; 2014; PETROVIK *et al*; 2019; PEXE *et al*; 2018; RAMAGLIA *et al*; 2018; SAAD *et al*;2011; SILVA *et al*; 2019; SOARES *et al*; 2019). LEE *et al*, (2013) em seu estudo de revisão sistemática com metáanálise, avaliou que pacientes fazendo uso de BFs sem câncer possuem riscos de desenvolver ONMB de duas a três vezes mais quando comparados com pacientes que não fazem tratamento com bisfosfonatos. SOARES *et al*.; (2019) no seu estudo transversal com dois grupos de mulheres, G1 em tratamento para osteoporose e G2 mulheres em tratamento para o câncer de mama metastático, confirma o baixo risco de OMNB em doentes submetidos a tratamento com BFs para a osteoporose, mesmo quando exposto a situações de risco, tais como extrações, implantes.

A mandíbula, quando comparada com as outras áreas do maxilar, foi a que apresentou maiores ocorrências de áreas de necrose, com uma variação de 54% a 72% (FLIEFEL *et al*; 2015;; MACIEL *et al*; 2020; MARTINS *et al*; 2017; PELAZ *et al*; 2014; PETROVIK *et al*; 2019; PEXE *et al*; 2018; RAMAGLIA *et al*; 2018) . PEXE *et al*, (2018) analisou os sextantes

e observou que a região posterior da mandíbula, correspondente aos sextantes 4 e 6, foi a mais afetada pelas alterações radiográficas. RAMAGLIA *et al*, (2018), em seu estudo, trouxe que embora muito raramente, é possível haver dois sítios de osteonecrose em ambos os maxilares, cerca de 3,6%. Os estudos ainda mostraram que o fator desencadeante da maioria dos casos de OMNB foi principalmente por cirurgias ou exodontias 45% a 90% (FUNG *et al*; 2016; MACIEL *et al*; 2020; MARTINS *et al*; 2017; PETROVIK *et al*; 2019; PEXE *et al*; 2018; RAMAGLIA *et al*; 2018; SAAD *et al*; 2011; SILVA *et al*; 2019). Procedimentos seguidos por traumas protéticos 13,8% a 21% (MACIEL *et al*; 2020; MARTINS *et al*; 2017; RAMAGLIA *et al*; 2018). Já a doença periodontal tende a causar incidência em 10% (RAMAGLIA *et al*; 2018). A colocação de implantes 2,8% a 13,8% (MACIEL *et al*; 2020; RAMAGLIA *et al*; 2018). Outros fatores 6,2% (RAMAGLIA *et al*; 2018). Também foram relatados casos espontâneos cerca de 6,25% a 13,86% (MACIEL *et al*; 2020; PETROVIK *et al*; 2019; RAMAGLIA *et al*; 2018).

Este estudo possui limitações de busca, uma vez que nem todos os títulos dos estudos presentes nas bases de dados foram lidos. As palavras-chave utilizadas para realizar a busca de estudos poderiam ter sido mais amplas com uso de marcadores booleanos dando uma abrangência maior as buscas de títulos. Outra limitação foi que a maioria dos estudos era de língua estrangeira. A força deste estudo está no fato de que os estudos incluídos são de datas atuais, o que traz para o estudo informações atualizadas sobre o assunto. Ademais, pode-se considerar também como ponto positivo, que a maioria dos estudos incluídos são revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte. Isto traz alto grau de evidência aos nossos achados.

Diante do exposto, a osteonecrose de maxilares é uma complicação referente ao uso de bisfosfonatos e merece atenção tanto do cirurgião-dentista como do paciente. Os estudos deste trabalho mostraram que mulheres acima da quinta década de vida e em tratamento de neoplasias malignas como o câncer de mama e o mieloma múltiplo são mais suscetíveis a doença.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteonecrose de maxilares é uma doença relacionada ao uso de bisfosfonatos, um medicamento muito utilizado no tratamento de doenças ósseas como osteoporose, mieloma múltiplo e neoplasias com metástases ósseas muito comuns em câncer de mama, próstata e pulmão. Tem uma predileção pelo sexo feminino, doenças malignas e são desencadeados, na grande maioria, por extrações ou traumas na região de mandíbula, que é a mais afetada. Ainda não existe um tratamento padrão para a ONMB, o ideal é que o paciente antes de iniciar o tratamento com BFs passe por uma consulta odontológica para realizar possíveis tratamentos invasivos e alcançar uma boa saúde bucal. É uma doença que em estágios iniciais não possui sinal nem sintoma, porém quando em estágios mais avançados apresenta dor intensa, com áreas de exposição óssea, levando a uma queda na qualidade de vida do paciente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American association of oral and maxillofacial surgery position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65 (3), 369-376.2007.

BROZOSKI, M.A.; TRAINA, A.A.; DEBONI, M.C.Z.; MARQUES, M.M.; HOMEM, M.G.N.; **Osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos.** Revista brasileira de reumatologia, vol. 52, n.2,p260-270, 2012.

CHAVES, R.A.C.; QUEIROZ, T.P.; FALONI, A.P.S. **Bifosfonatos e denosumabes: mecanismo de ação e algumas implicações para a implantodontia;** revista brasileira multidisciplinar REBRAM, Vol. 21, n.2, 2018.

CHENG, A.; MAVROKOKKI, A.; CARTER, G.; STEIN, B.; FAZZALARI, N.L.; WILSON, D.F.; GOOS, A.N. **The dental implications of bisphosphonates and bone disease.** Australian Dental Journal Medications Supplement. 2005.

CHIANESI, A.C.M.; MONTEIRO,C.A. **A importância dos bifosfonatos na odontologia.** Centro universitário são Lucas. 2018.

FLIEFEL, R.; TRÖTTZSH, M.; KÜHNISCH, J; EHRENFELF, 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. Germany; 44: 568–585. 2015

FLORES, J.A.; FLORES, F.W.; DIESEL, P.G.; TREVISAN, R.F.; GUARDA, V.M.; **Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos: um novo desafio para a odontologia;** revista conhecimento e sociedade, v.01, n.01, jan.-jul. 2016.

FRASCINO, Alexandre Viana; FORTE, Anne Caroline Corbalan Barbosa. **Interação dos Bisfosfonatos na Cirurgia Odontológica.** Atlas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753), São Paulo, v. 4, n. 1, p. 12-22, maio 2016. ISSN 2448-3753.

FUNG, P.P.L.; BEDOGNI, G.; BEDOGNI, A.; PETRIE, A.; PORTES, S.; CAMPSI, G.; BAGAN, J.; FUSCO, V.; SAIA, G.; ACHAM, S.; PETRUCCI, M.T.; DIZ, P.; COLELLA, G.; MIGNOGMA, M.D.; PENTENERO, M.; ARDUINO, P.; LODI, G.; MAIORANA, C.; MANFREDI, M.; HALLBERG, P.; WNADELIUS, M.; TAKAOKA, K.; LEUNG, Y.Y.; BONACINA, R.; SCHIODT, M.; LAKATOS, P.; TAYLOR, T.; DE RUI, G.; FAVINI, G.; ROGERS, S.N.; PIRMOHAMED, M.; NICOLETTI, P.; GENVABO, C.; FEDELE, S. **Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study.** Oral Diseases, Itália, 23 (4), 477-483.2016.

GOODWIN, J.S.; ZHOU,.; KUO, Y.F.; BAILLARGEON, J. **Risk of Jaw Osteonecrosis After Intravenous Bisphosphonates in Cancer Patients and Patients Without Cancer.** Mayo Clinic Proceedings, USA, 92 (1), 106-113, 2016.

HRISTAMYAN, M.A.; PECHA LOVA, P.P.; RAYCHEVA, R.D.; HRISTAMYAN, V.P.; KEVORKYAN, A.K.; STOILOVA, Y.D. **osteonecrose associada ao bisfosfonato dos maxilares: uma pesquisa do nível de conhecimento do dentista sobre os riscos da terapia com bisfosfonatos.** Folia Medica (Plovdiv) Vol. 61, N. 2, 2019..

IZQUIERDO,C.M; OLIVEIRA,M.G; WEBER,J.B.B. **Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico** – revisão de literatura. RFO, Passo Fundo, v. 16, n. 3, p. 347-352, set./dez. 2011.

JUNIOR, C. D. F.; CASADO, P. L.; BARBOSA, E.S.P. **OSTEONECROSE ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA** Revista de Periodontia, Dezembro 2007, Volume 17, Número 04. 2007.

LEE, S.G.; CHANG, S.S.; LEE, M.; CHAN, R.C.; LEE, C.C. **Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis.** Springer, China, 2013.

LOPES, I.; ZENHA, H.; COSTA, H.; BARROSO, J. **Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos** Uma Patologia Secundária Grave. Arqui Med 23(5):181-5, 2009.

MACIEL, A.P.; QUISPE, R.Q.; MARTINS, L.J.O.; CALDAS, R.J.; SANTOS, P.S.S. **Clinical profile of individuals with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an integrative review.** Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), Bauru (SP), Brazil. 2020.

MARTINEZ, L.G.; PAYO, R.M.; GARCIA, A.P.; VEJA, M.S.; GUTIÉRREZ, L.M.J. **Intervención para la mejora del conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis maxilar en pacientes a tratamiento con bisfosfonatos. Ensayo clínico aleatorizado.** Elsevier, España, 27(6):352---360, 2017.

MARTINS, A.S.; CORREIA, J.A.; SALVADO, F.; CALDAS, C.; SANTOS, N.; CAPELO, A.; PALMELA, P. **Relevant Factors for Treatment Outcome and Time to Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws – A Retrospective Cohort Study.** , Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. Portugal. 2017.

MARTINS, M.A.T.; GIGLIO, A.D.; MARTINS, M.D.; PAVEST, V.C.S.; LASCALA, C.A. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação**

do tratamento oncológico. Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia, Brasil, 31(1):41-46, 2009.

MHASKAR, R.; KUMAR, A.; MILADINOVIC, B.; DJULBEGOVIC, B. **Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis.** Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue. USA. 12. Art. 2017. MIGLIORATI, C.A *et al.* **Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper.** EUA, JADA, Vol. 136, 2005.

MOZZATI, M.; ARATA, V.; GALLESIO, G.; **Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates.** Osteoporos Int. Italy, 24:1707–1712. 2013.

PASSERI, L.A.; BÉRTOLO, M.B.; ABUABARA, A. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos.** Revista Brasileira de Reumatologia, 51(4):401-7, 2011.

PELAZ, A.; JUNQUERA, L.; GALLEGRO, L.; CONSUEGRA, L.G.; MARTINEZ, L.G.; CUTILLI, T.; OLAY, S. **Epidemiología, farmacología y caracterización clínica de la osteonecrosis de los maxilares. Un estudio retrospectivo de 70 casos.** Acta Otorrinolaringología. Espanha. 2014.

PETROVIC, M.; JELOVAC, D.B.; ANTIC, S.; ANTUNOVIC, M.; LUKIC, N.; SABANI, M.; MUDRAK, J.; JEZDIC, Z.; PUCAR, A.; STEFANOVIC, A.; KUZMANOVIC, C.; NIKOLIC, D.; KONSTANTINOVIC, V. **Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Two Center Retrospective Cohort Studies.** Hindawi, BioMed Research International, Sérvia, 1-10. 2019.

PEXE, M.; CURI, M.M.; COSTA, B.E.; KOGA, D.H.; CARDOSO, C.L. **Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos sem exposição óssea clínica.** SALUSVITA, Bauru, v. 37, n. 4, p. 867-878, 2018.

RAMAGLIA, L.; GUIDA, A.; SICILIANO, V.L.; CUOZZO, A.; BLASI, A.; SCULEAN, A. **Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol.** Clinical Oral Investigations, Italy. 2018.

SAAD, F.; BROWN, J.E.; POZNAK, C.V.; IBRAHIM, T.; STEMMER, S.M.; STOPECK, A.T.; DIEL, I.J.; TAKAHASHI, S.; SHORE, N.; HENRY, D.H.; BARRIOS, C.H.; FACON, T.; SENEAL, F.; FIZAZI, K.; ZHOU, L.; DANIELS, A.; CARRIÈRE, P.; DANSEY, R. **Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases.** Annals of Oncology, EUA, 23: 1341–1347, 2012.

SAMPAIO,F.C; VELOSO,H.H.P; BARBOSA,D.N. **Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico.** Revista Faculdade Odontologia Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr., 2010.

SCARPA, L.C.; LEITE, L.C.M.; LACERDA, J.C.T.; ARANTES, D.C.B. **Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio.** Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde, v.12, n.1, p.86-92, 2010.

SILVA, J.S.P.; PULLANO, E.; RAJE, N.S.; TROULIS, M.J.; AUGUST, M. **Genetic predisposition for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review.** Int. J. Oral Maxillofac. Surg. USA; 48: 1289–1299. 2019.

SOARES,A.L.; SIMON, S.; GEBRIM, L.H.; NAZÁRIO, A.C.P.; CASTRO, M.L.; **Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study.** Springer-Verlag GmbH Germany, parte da Springer Nature, 2019.

8. ANEXOS

Tabela 1- apresentação dos medicamentos bisfosfonatos no Brasil.

Genérico	Comercial	Nitrogenado	Indicação	Dose	Potência*	Via
Etidronato	Didronel	Não	Paget	5 mg/Kg/dia 400 mg/dia	1x	IV
Tiludronato	Skelid	Não	Paget	400 mg/dia	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	Não	Neoplasias	300 mg/dia IV	10x	IV/Oral
Pamidronato	Aredia	Sim	Paget Neoplasias	60 mg	100x	IV
Alendronato	Fosamax	Sim	Osteoporose Paget	Osteoporose 70 mg/sem] 10 mg/dia Paget 40 mg/dia por 6 meses	500x	Oral
Ibandronato	Bondronat Boniva	Sim	Osteoporose	150 mg/mês	1.000 x	IV/Oral
Risedronato	Actonel	Sim	Osteoporose	35 mg/sem.5 mg/dia	2.000 x	Oral
Zoledronato	Zometa Aclasta	Sim	Paget Neoplasias	5 mg Dose única	10.000 x	IV

*Potencia relativa ao etidronato. IV- Intravenoso

Tabela adaptada (JUNIOR,C.D.R.; CASADO, P.L.; BARBOSA, E.S.P. 2007)

Figura 1- fluxograma do estudo.

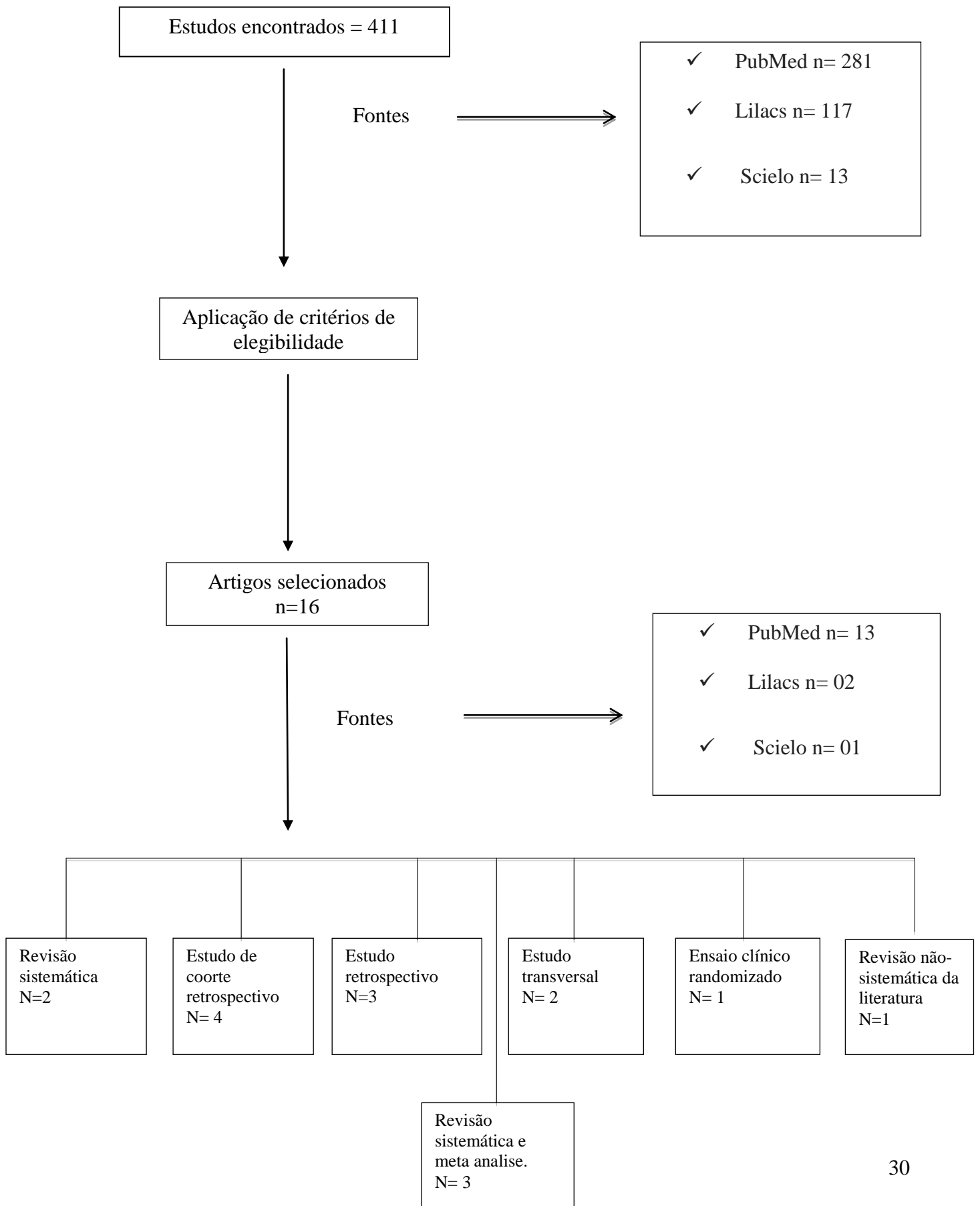


Tabela 2. Principais estudos encontrados a partir de busca literária sobre osteonecrose por bisfosfonatos.

Autor / ano / local	Nº de participantes do estudo e desenho do estudo	Objetivo	Resultados	Conclusões
SILVA et al; 2019, EUA	3.301 pacientes 2 estudos de associação de genoma, n=1.877 pacientes 10 estudos de genes candidatos, n= 1.195 pacientes. 3 estudos de genoma completo, n= 229 pacientes Revisão sistemática	Avaliar se a variação genética é um preditor para o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (MRONJ) em pacientes recebendo terapia com bisfosfonatos para várias condições.	O mieloma múltiplo foi a doença primária mais prevalente (54,8%). Zoledronato foi prescrito em 68,8% dos pacientes. Nenhum SNP(polimorfismo nucleico único) foi definitivamente identificado como fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ.	Até o momento, os estudos não conseguiram mostrar um único gene como fator de risco para MRONJ. A heterogeneidade das populações de caso e controle pode ser contributiva. Os estudos de sequenciamento de última geração podem ajudar a elucidar o papel e a interação dos eventos genéticos no desenvolvimento do MRONJ.
PETROVIC; 2019, Sérvia.	32 Pacientes 21 Mulheres 11 Homens Estudo de coorte retrospectivo	Descrever as características dos pacientes com MRONJ, identificar fatores associados ao desenvolvimento de MRONJ e examinar variáveis associadas a resultados favoráveis	MRONJ desenvolvido sob osteoporose e doença maligna em 11 e 21 pacientes, respectivamente. O desenvolvimento de MRONJ foi desencadeado por extração dentária ou trauma em 30 de 32 casos, enquanto os dois pacientes desenvolveram MRONJ espontaneamente. Os estágios I, II e III foram confirmados em 5 (16%), 18 (58%) e 9 (28%) pacientes, respectivamente. A mandíbula foi afetada em 23 (72%) pacientes	Sexo feminino, osteoporose como doença primária, ingestão de regime oral, período mais curto de BPs, estágio inicial da doença e localização anatômica específica (maxila frontal e pré-molar) foram fatores associados a melhor resposta à terapia e desfecho clínico favorável.
FLIEFEL et al; 2015, Alemanha	4879 casos Revisão sistemática	objetivo desta revisão sistemática foi responder à questão: Quais são os tratamentos disponíveis para a osteonecrose da mandíbula relacionada com bisfosfonatos (BRONJ) e seus resultados.	1471 eram pacientes do sexo masculino (32,8%) e 3010 eram pacientes do sexo feminino (67,2%), apresentando um predileção feminina com proporção de 2: 1 entre todos os casos relatados	Os artigos forneceram uma ampla gama de variáveis de resultado para avaliar o tratamento de BRONJ e os resultados de cada tratamento. Considerável heterogeneidade foi encontrada em relação ao desenho do estudo,

tamanho da amostra e modalidades de tratamento. Os ensaios clínicos com amostras maiores são necessários para fornecer informações suficientes para cada modalidade de tratamento para prever os resultados de cada tratamento.

MOZZATI et al; 2013, Italia	<p>700 pacientes Protocolo A- 334 foram tratados com cirurgia delicada e fechamento por intenção primária Protocolo B- 366 foram tratados com avulsão não traumática e fechamento por segunda intenção Estudo retrospectivo</p>	<p>Comparar dois protocolos cirúrgicos diferentes com diferentes graus de invasividade para extração dentária em pacientes tratados com bisfosfonatos orais.</p>	<p>Nenhuma complicação intra-operatória foi observada em nenhum dos dois grupos, e não houve evidência de osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos pós-operatória em qualquer uma das extrações no grupo de estudo no acompanhamento (1.480 extrações).</p>	<p>Os resultados deste estudo prospectivo indicam que ambos os protocolos sugeridos para extração dentária em pacientes tratados com BPs orais podem fornecer um resultado de tratamento previsível (100% de sucesso). Portanto, como a cirurgia atraumática é mais confortável para o paciente, sugerimos a adoção do Protocolo B, que limita o trauma tanto aos tecidos moles quanto duros.</p>
PELAZ <i>et al</i> ; 2014, Espanha	<p>70 Pacientes 44 Mulheres 26 Homens Estudo Retrospectivo</p>	<p>Os objetivos do presente estudo são identificar os casos de ONMB coletados em hospital terciário há 8 anos, avaliando as principais variáveis em relação à doença, o bifosfonato utilizado e os fatores de risco locais ou gerais que poderiam atuar como desencadeadores da doença.</p>	<p>Foram coletados 70 casos (44 mulheres e 26 homens), com média de 66,8 anos. Dezoito pacientes receberam um aminobifosfonato oral e 52 por via intravenosa. O tempo médio de administração foi de 26,53 meses. Em 67,1% dos pacientes foi identificado um fator desencadeante local, sendo o mais frequente a extração (48,6%). Embora a exposição óssea estivesse presente em 75,7% dos casos, 8 pacientes sofreram osteonecrose sem exposição,</p>	<p>25% do ONMB em nossa série foram associados à administração de um bifosfonato oral, especialmente alendronato. O ácido zoledrônico é o agente que requer menos miligramas para desenvolver a doença. A exposição de osso solitário foi o achado clínico mais comum, afetando especialmente os setores mandibulares posteriores em pacientes com doença metastática.</p>

			manifestando a presença de dor crônica e / ou fístula. 58,6% experimentaram uma resolução completa com um tempo médio de controle de 16,28 meses. Anos
SOARES et al; 2019, Brasil	287 mulheres Grupo 1= 153 mulheres com osteoporose Grupo 2= 134 mulheres com câncer de mama metastático Estudo transversal	Identificar a prevalência de MRONJ em mulheres que tomam BP para a osteoporose e para o cancro da mama metastático e relacioná-la com os fatores de risco e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo	MRONJ não foi encontrado no G1, enquanto que 4 casos (3%) foram detectados em G2. Fatores positivos de risco para MRONJ foram número de doses BP, o número de visitas ao dentista e extrações dentárias. Os parâmetros bioquímicos, no entanto, não conseguiu identificar aqueles que desenvolveram MRONJ. Conclusões A prevalência de MRONJ foi de 3% em mulheres com câncer de mama metastático e não recebeu BP. Nenhum caso foi identificado em mulheres que recebem BP orais cronicamente para a osteoporose
MARTINEZ et al; 2016, Espanha	60 Pacientes Ensaio clinico Randomizado	Avaliar a eficácia de um programa de educação em saúde sobre o conhecimento e redução dos fatores de risco para osteonecrose mandibular relacionada a bifosfonatos	A intervenção educativa desenhada mostrou um aumento significativo na adesão a comportamentos saudáveis relacionados à higiene bucal, como controle mecânico de placa e uso de clorexidina antes de procedimentos orais invasivos. Todos os sujeitos relataram que não foram orientados a manter um bom nível de saúde bucal antes de iniciar o tratamento. Após a intervenção, altas porcentagens de reconhecimento de medidas diagnósticas precoces a partir de uma linha de base total ignorância delas foram determinadas. melhoria da adesão a comportamentos saudáveis relacionados à saúde bucal após a intervenção, bem como sua contribuição para a identificação precoce dos sinais de alerta da osteonecrose mandibular, reforça a importância do uso da educação em saúde como ferramenta na prática clínica rotineira.
MHASKAR et al; 2017, EUA	7293 participantes Meta analise	Avaliar as evidências relacionadas aos benefícios e danos associados ao uso de vários tipos de bifosfonatos (aminobifosfonatos versus não aminobifosfonatos) no	Os bisfosfonatos podem aumentar ONJ em comparação com o placebo, mas o intervalo de confiança é muito amplo (RR 4,61, IC 95% 0,99 a 21,35; P = 0,05; seis estudos; 1284 associados a um risco aumentado O uso de bisfosfonatos em participantes com MM reduz fraturas vertebrais patológicas e dor. Os bifosfonatos foram associados a um risco aumentado

		tratamento de pacientes com MM.	participantes; evidência de baixa qualidade). Os resultados da meta-análise da rede não mostraram nenhuma evidência de diferença na incidência de ONJ (oito ensaios clínicos randomizados, 3746 participantes) entre os bifosfonatos. Dados de nove estudos observacionais (1400 participantes) relataram uma incidência de 5% a 51% com a combinação de pamidronato e zoledronato, 3% a 11% com zoledronato sozinho e 0% a 18% com pamidronato sozinho.	de desenvolver ONJ. Para cada 1000 participantes tratados com bifosfonatos, cerca de um paciente sofrerá de ONJ.
LEE et al; 2013, China	12 estudos Incluindo 2.652 casos e 1.571.997 controles. Revisão sistemática e meta-análise.	Revisar sistematicamente os estudos observacionais avaliando o uso de bisfosfonatos (BPs) e o risco de osteonecrose da mandíbula (ONJ) ou outros locais entre pacientes sem câncer.	O uso de BPs foi associado a um risco significativamente aumentado de osteonecrose em mandíbula(ONJ) do que osteonecros (ON) em outros locais [odds ratio (OR) 2,32; IC de 95% 1,38-3,91; I (2) = 91%]. O resumo OR foi de 2,91 (IC 95% 1,62-5,22; I (2) = 85,9%) para estudos ajustados. O uso de BPs foi associado a maior risco em ONJ (OR 2,57; IC 95% 1,37-4,84; I (2) = 92,2%) do que ON de outros sites (OR 1,79; IC 95% 0,71-4,47; I (2) = 83,3%). A análise de meta-regressão não encontrou características de design ou definições de resultados como fontes significativas de heterogeneidade.	A evidência disponível sugere que o uso de BPs em pacientes com câncer está associado a um risco substancial de ONJ. Pacientes recebendo BP IV apresentam maior risco.

SAAD et al; 2011, EUA	5723 pacientes Estudo transersal	O objetivo foi avaliar os fatores de risco e os resultados foram avaliados em uma análise combinada de três estudos de fase III em pacientes com doença óssea metastática recebendo terapias anti-reabsortivas.	Dos 5723 pacientes inscritos, 89 (1,6%) pacientes foram determinados como tendo ONJ: 37 (1,3%) receberam ácido zoledrônico e 52 (1,8%) receberam denosumabe ($P = 0,13$). Extração de dente foi relatada por 61,8% dos pacientes com ONJ. O tratamento de ONJ foi conservador em > 95% dos pacientes. Em outubro de 2010, ONJ foi resolvido em 36,0% dos pacientes (29,7% para ácido zoledrônico e 40,4% para denosumabe).	Nesta análise combinada de três estudos prospectivos, o ONJ foi raro, o manejo foi principalmente conservador e a cura ocorreu em mais de um terço dos pacientes. Educar os médicos sobre a saúde bucal antes e durante a terapia direcionada aos ossos pode ajudar a reduzir a incidência de ONJ e melhorar os resultados.
MARTINS et al; 2017, Portugal	77 pacientes Estudo de coorte retrospectivo.	Descrever as características de uma população de pacientes com MRONJ. Identificar os fatores associados a resultados favoráveis. Identificar uma correlação temporal entre a interrupção dos anti-reabsorventes e o tempo de cura.	Doença primária, via de administração, localização da lesão e desenvolvimento de complicações influenciaram o resultado do tratamento. Diferenças significativas nos resultados de acordo com a doença primária ($p < 0,05$) foram encontradas quando o estadiamento, o sexo e a localização da lesão foram mantidos constantes. O tempo de cura foi mais longo para os pacientes que interromperam a medicação mais de 3 meses após o diagnóstico do que para aqueles que interromperam no momento do diagnóstico ou antes - respectivamente, 36, 9 e 7 meses ($p = 0,01$).	O resultado do tratamento com MRONJ pode ser influenciado pela doença primária e pela via de administração dos anti-reabsorventes. A descontinuação da medicação antirreabsortiva contribuiu para reduzir o tempo de cicatrização no MRONJ.

GOODWIN <i>et al</i> ; 2016, EUA	9482 pacientes Estudo de coorte retrospectivo	Comparar o risco de osteonecrose da mandíbula após bisfosfonato intravenoso (IV) administrado a pacientes com câncer versus pacientes sem câncer.	Durante o acompanhamento, 40 (0,42%) de 9482 pacientes com câncer desenvolveram provável osteonecrose da mandíbula em comparação com 8 (0,05%) de 16.046 pacientes sem câncer. Em uma análise de sobrevida multivariável de Cox que controla as características do paciente e o número de infusões zoledrônicas IV, os pacientes sem câncer tiveram uma taxa de risco de 0,17 (IC de 95%, 0,06-0,46) para desenvolver osteonecrose da mandíbula em comparação com aqueles com câncer. A menor taxa de osteonecrose da mandíbula em pacientes sem câncer também foi confirmada em uma série de análises de sensibilidade.	A baixa taxa de osteonecrose da mandíbula em pacientes com osteoporose que recebem bifosfonato IV deve ser avaliada contra o benefício desses agentes na prevenção de fraturas de quadril e outras fraturas.
FUNG <i>et al</i> ; 2016, Itália.	349 Pacientes Estudo multicêntrico de coorte retrospectivo.	Objetivo deste estudo foi estimar o TTO e os fatores de risco associados em pacientes tratados com BP.	A mediana (IC 95%) do TTO foi de 6,0 anos nos pacientes tratados com alendronato (n = 88) e 2,2 anos naqueles tratados com zoledronato (n = 218). A regressão multivariável de Cox mostrou que a cirurgia dentoalveolar estava inversamente associada, e o uso de antiangiogênicos diretamente associado, com o TTO em pacientes com câncer tratados com zoledronato.	A incidência de ONJ aumenta com a duração da terapia com BP, com diferenças notáveis observadas em relação ao tipo e potência da PA, via de administração e doença de base. Quando os dados são estratificados por tipo de PA, um tempo de 6,0 e 2,2 anos de terapia com alendronato oral e zoledronato intravenoso, respectivamente, é necessário para 50% dos pacientes desenvolverem ONM. Após a estratificação por doença, um tempo de 5,3 e 2,2 anos de terapia com BP é necessário para 50% dos pacientes com osteoporose e câncer, respectivamente, para

RAMAGLIA et al;2018, Itália.	Revisão sistemática e meta-análise.	Os objetivos desta revisão sistemática foram (a) delinear a melhor abordagem terapêutica de acordo com o estágio do diagnóstico e (b) realizar uma meta-análise para avaliar se o protocolo de férias de medicamentos pode ser ou não um método eficaz no manejo de pacientes MRONJ.	A abordagem conservadora mostrou bons resultados nos estágios iniciais, mas resultado heterogêneo nos estágios avançados (100% estágio I faixa 81-97%, estágio II faixa 63,6-100%, estágio III 73%). A abordagem cirúrgica mostrou resultados heterogêneos em todos os estágios (estágio I de 0-100%, estágio II de 52-100%, estágio III de 50-100%). A análise estatística mostrou uma prevalência significativamente maior de locais completamente curados em pacientes que seguiram o protocolo de férias com medicamentos.	desenvolver ONJ. Esses achados têm implicações significativas para o desenho de estudos clínicos futuros e o desenvolvimento de estratégias de redução de risco destinadas a avaliar ou modular o risco de ONJ associado à PA	Os resultados sugerem que a abordagem específica do estágio atual para a terapia MRONJ é baseada em uma lógica clínica sólida. O tratamento conservador parece produzir melhores resultados em estágios iniciais, enquanto mais investigações são necessárias para elucidar os melhores protocolos para o gerenciamento de estágios avançados. O protocolo de férias de medicamentos promove estatisticamente a cura completa após procedimentos de cirurgia oral, mas a aplicação deve ser ditada pela condição de cada paciente.
------------------------------	-------------------------------------	--	--	---	--

MACIEL <i>et al</i> ; 2020, Brasil.	Revisão não sistemática da literatura	Determinar o perfil clínico de BRONJ em uma população brasileira por meio de uma revisão integrativa	Quinze artigos sobre 128 assuntos foram incluídos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (82,03%); a média de idade foi de 63 anos. O ácido zoledrônico intravenoso foi o mais utilizado (62,50%), para o tratamento do câncer de mama (46,87%). A principal localização do BRONJ foi a mandíbula (54,68%), associada principalmente às exodontias (45,98%). Os critérios diagnósticos foram clínicos (100%) e radiográficos (89,06%), principalmente no estágio II (68,08%). Os tratamentos cirúrgicos foram sequestrectomia (37,50%) e plasma rico em plaquetas (PRP) (36,71%). O controle microbiano foi feito com clorexidina (93,75%) e o controle da infecção com clindamicina (53,90%).	BRONJ teve maior prevalência em mulheres brasileiras em tratamento para câncer de mama e osteoporose. A mandíbula foi a região mais acometida com estágio moderado de BRONJ, principalmente quando havia histórico de exodontia e cirurgia peri-implantar. Sequestrectomia com drogas adicionais e terapia cirúrgica foi o tratamento mais realizado.
PEXE <i>et al</i> ; 2018, Brasil.	Estudo retrospectivo.	Avaliar casos de osteonecrose medicamentosa dos maxilares (OM), sem exposição óssea clínica, diante da escassez de investigações sobre essa variante clínica.	Apenas cinco pacientes foram incluídos neste estudo, sendo todos oncológicos e do gênero feminino. A idade média foi de 57.6 meses, o tipo de bisfosfonato foi o Zometa, administrado de forma intravenosa, com o tempo médio de 114 meses. Com relação ao estudo radiográfico, esclerose óssea foi a alteração mais encontrada, seguida de osteólise e anormalidades da lâmina dura. A mandíbula foi mais afetada que a maxila.	Através deste estudo, foi concluído que pacientes com OM associada ao uso de bisfosfonatos, sem exposição óssea, apresentaram alterações radiográficas importantes, enfatizando a importância de uma análise radiográfica criteriosa em pacientes que fazem o uso de drogas antirreabsortivas, na tentativa de prevenir ou diagnosticar precocemente as alterações ósseas.

