

CAMILA HURTADO ARMELIN

**O uso do fármaco bifosfonato e suas implicações na
endodontia**

.

SANTOS

2023

CAMILA HURTADO ARMELIN

**O uso do fármaco bifosfonato e suas implicações na
endodontia**

**Monografia apresentada a
FACSETE como requisito para
obtenção do título de Especialista em
Endodontia.**

**Orientador: Prof. Rogério Hadid
Rosa**

SANTOS

2023

Camila Hurtado Armelin

O uso do fármaco bifosfonato e suas implicações na endodontia \ Camila Hurtado Armelin - Santos, 2023.

Orientador: Rogério Hadid

Monografia apresentada à FACSETE, como requisito para obtenção do Título de Especialista em endodontia (MONOGRAFIA).

FACSETE- Faculdade Sete Lagoas, 2023.

1 bifosfonato 2 endodontia 3 osteonecrose dos maxilares

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte

Apresentação da monografia em 15/02/2023 ao Curso de Especialização em Endodontia –

FACSETE

Coordenador: Prof : Luciana Magrin Blank Gonçalves

Orientador: Prof: Rogério Hadid

=RESUMO

Os bifosfonatos (BPs) são fármacos que suprimem a atividade dos osteoclastos, células responsáveis pela remodelação óssea, assim são utilizados no tratamento de doenças ósseas como a osteoporose, neoplasias malignas, doença de Paget e hipercalcemia. Como todos os medicamentos eles possuem efeitos colaterais, sendo um deles o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (OMRM). Devido ao fato desse ser um tema relativamente recente na área da saúde, foi realizada uma revisão da literatura a fim de reunir os principais artigos sobre o uso dos bifosfonatos e suas implicações na odontologia, com enfoque na endodontia.

Palavras-chave: bifosfonato, endodontia, osteonecrose dos maxilares.

ABSTRACT

Bisphosphonates (BPs) are drugs that suppress the activity of osteoclasts, cells responsible for bone remodeling, in this way they are used in the treatment of bone diseases such as osteoporosis, malignant neoplasms, Paget's disease and hypercalcemia. Like all medications, they have side effects, one of which is a risk of developing medication-related osteonecrosis of the jaws. Due to the fact that this is a relatively new topic in the health area, a literature review was carried out in order to gather the main articles on the use of bisphosphonates and their implications in dentistry, especially in endodontics.

Keywords: bisphosphonates, endodontics, osteonecrosis of the jaws.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS: Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilo-faciais.

BP(s): bifosfonato(s).

OMRM: osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. PROPOSIÇÃO	11
3. REVISÃO DA LITERATURA	12
4. DISCUSSÃO	33
5. CONCLUSÃO.....	39
6. REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

Bifosfonatos (BPs) são fármacos que previnem a diminuição da densidade óssea sendo, portanto, usados no tratamento de doenças ósseas como a osteoporose, neoplasias malignas, doença de Paget e hipercalcemia (AlRahabi e Ghabbani, 2018).

Devido a sua afinidade pela hidroxiapatita (um componente ósseo), os BPs se depositam na superfície óssea minutos ou horas após sua administração, que pode ser feita por via oral ou via intravenosa (Rosini et al., 2015). Os BPs suprimem a atividade dos osteoclastos (responsáveis pela reabsorção óssea) inibindo sua diferenciação e maturação, perda de função e causando apoptose (morte celular programada), o que leva a consequente diminuição da absorção óssea (Rosini et al., 2015). A eliminação dos BPs é lenta e longa, feita pelos dois rins, sendo assim excretados pela urina (Cremers e Papapoulos, 2011).

É importante considerar que os ossos, incluindo os maxilares, estão em constante processo de renovação, devido ao estresse mecânico e microfraturas que ocorrem ocasionalmente (Rosini et al., 2015). Os maxilares são caracterizados por alta renovação óssea e são altamente vascularizados, o que resulta em altas concentrações de BPs nesse local. A ação dos BPs dificulta a remodelação óssea normal, resultando em osso acelular, que pode ser infectado secundariamente, devido à microtraumas da mucosa oral (Moinzadeh et al., 2012).

A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (OMRM) pode ser um dos efeitos colaterais do uso dos BPs. A OMRM é comumente definida como uma área exposta do osso da mandíbula superior ou inferior, em região maxilofacial, que não se recupera dentro de 8 semanas após o diagnóstico em um paciente tratado com BPs (López-Cedrún et al., 2013).

Uma má saúde bucal, doença periodontal, extração dentária e outros procedimentos cirúrgicos, trauma crônico de prótese dentária e abscessos endodônticos são os fatores mais comuns responsáveis pelo desenvolvimento da OMRM, por levar a infecções orais e suas complicações. Dessa forma, o desenvolvimento da OMRM devido ao uso de BPs pode ser relacionado diretamente com implicações endodônticas.

2. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura reunindo artigos científicos relevantes ao tema do uso do fármaco bifosfonato e suas implicações na área odontológica, especialmente na endodontia.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Diversos artigos mostram a relação direta do uso dos BPs e consequências odontológicas, como a OMRM.

O primeiro caso de OMRM relacionada ao uso de BPs foi descrito em 2003 por Robert Marx nos Estados Unidos. Marx relatou casos de 36 pacientes que apresentaram osso exposto na mandíbula e/ou maxila, que não respondia ao tratamento cirúrgico; todos os pacientes estavam em uso de pamidronato ou zolendronato. Destes, 78% apresentaram OMRM após extrações dentárias e 22% espontaneamente. Nessa ocasião Marx alertou sobre o desconhecimento acerca do efeito adverso desses medicamentos pelos oncologistas que os receitaram. Além disso, ele relatou a dificuldade de tratamento, já que a remoção de dentes doloridos pode aliviar a dor, mas também pode causar maior exposição do osso e dor relacionada à exposição do osso. Cobrir o osso exposto com tecido não foi eficaz devido ao desenvolvimento de fístulas ao redor desses retalhos e possível deiscência completa, o que levou a maior exposição óssea. Nesse estudo Marx recomenda como prevenção do desenvolvimento de OMRM: evitar a extração cirúrgica, realizar o controle da doença periodontal por meios não cirúrgicos, evitar implantes dentários, usar revestimentos macios nas dentaduras e evitar grandes cirurgias de desbridamento.

Katz (2005) descreveu três casos clínicos de pacientes em uso de BPs com consequente desenvolvimento de OMRM e os respectivos tratamentos adotados. No primeiro caso, um homem de 52 anos queixou-se de dor por toda mandíbula. O histórico médico mostrou o tratamento de um mieloma múltiplo tratado com quimioterapia e o uso de zolendronato intravenoso (4 mg) há 18 meses. O tratamento com BP foi interrompido 3 meses antes do referido exame na tentativa de se prevenir a OMRM. O dente 31 havia sido extraído há 3 meses e o exame clínico indicou o local da

exodontia com drenagem e sequestro ósseo. O cirurgião dentista diagnosticou a OMRM na região do local da extração, com tratamento consistindo de antibiótico e curetagem do alvéolo de extração. Além disso, o tratamento paliativo consistiu de curativos, antibióticos e enxaguatórios antimicrobianos, além do uso de ibuprofeno para alívio da dor. No segundo caso, uma mulher de 60 anos apresentou dor na região do segundo molar superior direito. O histórico revelou tratamento de mieloma múltiplo, que foi tratado com quimioterapia, pamidronato por 1 ano seguido de zolendronato intravenoso mensal (4 mg) por 1 ano. Ela havia realizado enxerto ósseo na região dos dentes 2-3 a 10 meses e tratamento endodôntico não cirúrgico do dente 3. O exame clínico revelou osso exposto (0 a 7 mm) no palato adjacente aos dentes 2 a 4. O tratamento não cirúrgico no dente 2 foi considerado um meio conservador para reduzir alguns fatores de dor da paciente. A paciente ficou confortável após o tratamento endodôntico. No caso 3, um homem de 72 anos queixou-se de dor na região do segundo molar superior direito. O histórico revelou um câncer de próstata com metástase óssea com tratamento feito por quimioterapia e zolendronato intravenoso (5 mg) mensal. Ele já havia apresentado osteonecrose após extração do segundo molar superior esquerdo. O dente 3 apresentava pulpíte irreversível e cáries (dentes 2 e 3). O cirurgião dentista e o oncologista apoiaram um tratamento odontológico conservador de tratamento endodôntico no dente 3, para evitar extração e maior risco de desenvolver OMRM. O paciente apresentou melhora logo após o procedimento. O artigo conclui que é necessário o conhecimento do histórico médico do paciente; e que tratamentos não cirúrgicos devem ser considerados em vez de opções cirúrgicas.

Sarathy et al. (2005) apresentaram dois casos clínicos. No primeiro um homem de 72 anos queixava-se de desconforto geral na região do nervo alveolar inferior esquerdo. O histórico revelou câncer de próstata, tratado com zolendronato intravenoso

mensal por 15 meses (última dose foi 5 meses antes desta consulta). Após o uso do zolendronato ele apresentou osso exposto na área lingual do dente 18, que foi tratado com antibióticos e encaminhado ao endodontista. Este realizou o tratamento endodôntico não cirúrgico e tratamento com antibióticos (penicilina e amoxicilina). Porém, após a descontinuação dos antibióticos, a osteonecrose se expandiu, chegando ao dente 19, que apresentou perda óssea. No acompanhamento houve melhora dos sintomas e pouca melhora nas áreas expostas. A progressão da osteonecrose parou nesse ponto e os antibióticos parecem ter retardado a progressão da perda óssea. O paciente recusou a terapia continuada com antibióticos devido à interferência na sua qualidade de vida. No segundo caso, um homem de 74 anos queixou-se de dor na maxila esquerda. Havia uma pequena área de exposição óssea na superfície da mucosa do dente 15. O histórico revelou câncer de próstata diagnosticado há 15 anos tratado com radioterapia, alendronato por 52 meses, pamidronato intravenoso por 14 meses e zolendronato intravenoso por 27 meses, terminando um mês antes deste exame. O exame mostrou uma prótese parcial fixa abrangendo dentes 13 a 15 com exposição completa do osso adjacente ao dente 15, que já havia passado por tratamento endodôntico não cirúrgico. O paciente foi submetido ao desbridamento da maxila esquerda com extração do dente 15. Foi feito tratamento com antibiótico (1 comprimido de penicilina 500 mg a cada 6 horas e 1 comprimido de metronidazol 500 mg a cada 6 horas). O paciente apresentou excelentes resultados pós-operatórios imediatos, sem exposição óssea. Eles concluem que a prevenção é importante para limitar o desenvolvimento da OMRM, assim como análise do histórico médico e consultas em conjunto com o oncologista.

Thong et al. (2009) investigaram a capacidade do BP etidronato ser usado como medicamento intracanal para inibir a reabsorção por substituição em incisivos de macacos. A justificativa para o uso do etidronato foi que esse agente inibe a renovação

óssea (tanto a formação quanto a reabsorção) e, portanto, poderia retardar a substituição progressiva da dentina pelo osso. Usar o espaço do canal como um reservatório para liberação de longo prazo do agente também poderia prolongar sua eficácia em relação a uma aplicação tópica única na superfície da raiz antes do reimplante. Incisivos de seis macacos (*Macaca fascicularis*) foram extraídos e armazenados a seco por 1 hora. Os dentes foram então reimplantados após contaminação do canal com placa dentária (controle negativo) ou após desbridamento do canal radicular e aplicação de etidronato selado no espaço do canal. Um controle positivo de hidróxido de cálcio aplicado 8-9 dias após o reimplante também foi incluído. Todos os macacos foram sacrificados 8 semanas após o procedimento e seções em bloco foram preparadas para avaliação histomorfométrica da reabsorção radicular e estado do ligamento periodontal. Dentes não tratados mostraram a maior extensão de reabsorção radicular (46% da superfície radicular), que era predominantemente de natureza inflamatória. Dentes tratados com hidróxido de cálcio apresentaram o menor nível geral de reabsorção (< 30% da superfície radicular), enquanto o grupo tratado com o BF foi intermediário (39%). A anquilose, definida como a extensão da superfície radicular demonstrando união óssea direta à superfície radicular intacta e reabsorvida, foi a mais baixa no grupo controle não tratado (15% da superfície radicular), intermediária no grupo hidróxido de cálcio (27%) e mais alta no grupo BF (41%). A fixação óssea à raiz do dente foi dividida igualmente entre a fixação ao cimento intacto e à dentina previamente reabsorvida. Dessa forma eles observaram que o BF resultou em um resultado pior do que o hidróxido de cálcio em termos de reabsorção radicular e anquilose. Além disso, os grupos tratados com o BP etidronato mostraram um resultado global significativamente pior do que o hidróxido de cálcio. Nenhum efeito benéfico da medicação intracanal com BP foi observado. A extensão da reabsorção inflamatória foi menor do que no grupo de

controle negativo, mas maior do que no grupo de hidróxido de cálcio. A reabsorção por substituição e a anquilose foram maiores do que no grupo hidróxido de cálcio, com anquilose ocorrendo em mais de 40% da superfície radicular. A menor reabsorção inflamatória e o ligamento periodontal inflamado em relação ao controle negativo podem ser explicados pelo desbridamento do canal antes do reimplante, resultando na remoção de bactérias e restos de tecido pulpar. Portanto, o estímulo inflamatório foi menor do que no controle não tratado. Dessa forma, não há razão para acreditar que o BP etidronato tenha exercido um efeito positivo na redução da resposta inflamatória. Independentemente do motivo da falta de resposta, está claro que o uso do espaço do canal como um reservatório para a liberação de BP na superfície radicular não é uma abordagem eficaz para prevenir a reabsorção por substituição.

Kyrgidis et al. (2010) avaliaram as evidências disponíveis sobre a eficácia clínica do tratamento endodôntico em pacientes recebendo BPs. Os autores citam que várias teorias foram propostas para explicar por que o tratamento endodôntico é uma intervenção clínica segura para prevenir OMRM em pacientes recebendo BPs podendo substituir a extração. Uma delas diz que a mucosa oral é inicialmente envolvida e, à medida que o dano progride, o osso alveolar subjacente também é envolvido e a apresentação clínica da OMRM torna-se evidente. O tratamento endodôntico seria benéfico por ser uma modalidade conservadora que não causa danos aos tecidos moles. Outro exemplo diz que não há evidências claras para saber se a infecção é um evento primário ou secundário na fisiopatologia da OMRM. Nesse caso a segurança da terapia endodôntica pode ser explicada por diferenças na flora oral e intracanal, já que que algumas bactérias intracanaais são eliminadas durante o preparo do canal. Além disso, os autores também destacam que os pacientes em uso de BPs devem receber um cuidado preventivo para reduzir o risco de cáries e doenças periodontais, para que a necessidade

de procedimentos endodônticos e extrações seja reduzida. Porém, para que essa estratégia seja implementada é necessária a constante educação, atualização e trabalho em conjunto entre médicos e dentistas.

Gallego et al. (2011) reportaram um caso no qual o tratamento endodôntico foi o gatilho para o desenvolvimento da OMRM. A influência do trauma da mucosa, periodontia e osso alveolar causado pela posição do dique de borracha durante o tratamento conservador pode ter sido fator de risco para OMRM. Uma mulher de 54 anos apresentou dor e inchaço no lado direito posterior da maxila. O primeiro molar superior direito havia sido extraído 3 meses antes. O histórico revelou mieloma múltiplo tratado com zolendronato (4 mg) intravenoso a cada 3 semanas. O osso alveolar da maxila posterior direita estava exposto e OMRM foi diagnosticada. O BP foi interrompido, o sequestro removido e o osso desbridado. Após 8 semanas de acompanhamento a osteonecrose havia cicatrizado completamente. Posteriormente foi retomado o tratamento com zolendronato intravenoso. Aproximadamente 3 anos depois a paciente apresentou uma extensa cárie no segundo molar inferior esquerdo e o tratamento endodôntico não cirúrgico foi realizado. Porém, 5 meses depois o exame clínico revelou área de ulceração com osso exposto na ara do referido molar. Novamente o diagnóstico de OMRM foi feito e iniciado o tratamento com enxaguatório de clorexidina e uso de antibióticos. Depois de 2 meses a área exposta havia aumentado sendo detectado sequestro ósseo. Foi realizado desbridamento mínimo do sequestro e extração do segundo molar inferior esquerdo. A cicatrização completa foi observada 7 meses após a cirurgia. Eles concluem que a posição do dique de borracha em tratamentos odontológicos conservadores pode causar trauma periodontal e pode representar um fator de risco para o desenvolvimento de OMRM. Embora o tratamento endodôntico não cirúrgico deva ser considerado como primeira alternativa à extração,

cuidados especiais devem ser tomados durante esses procedimentos, como evitar o uso de diques de borracha ou minimizar o trauma periodontal.

Cremers e Papapoulos (2011) discorrem sobre a farmacologia e farmacocinética dos BPs. Com relação a absorção destacam que os BPs orais são absorvidos por todo o trato gastrointestinal, com melhor absorção em segmentos do trato com áreas de superfície maiores. Existem pequenas diferenças na absorção entre os BPs, sendo os nitrogenados com uma absorção de 0,7% e os não nitrogenados de 2,5%. Com relação a distribuição, mostram que os BPs não são distribuídos uniformemente pelo esqueleto, por exemplo, em humanos, a captação de BP no eixo do fêmur é menor do que no colo do fêmur e na coluna, que mostra a maior captação. Quanto a eliminação, observaram que poucos BPs são metabolizados e que eles são excretados na urina. Quanto a eliminação esquelética, uma vez que os BPs se ligam ao esqueleto, eles são desorvidos da hidroxiapatita durante a reabsorção óssea e são absorvidos pelos osteoclastos, mas também podem ser absorvidos novamente pelo esqueleto ou podem ser liberados na circulação. Acredita-se que o BP que está embutido no osso seja liberado apenas durante a reabsorção subsequente, explicando a eliminação muito lenta e longa de todos os BPs do esqueleto. Os autores ressaltam ainda que a descrição quantitativa da farmacocinética e farmacodinâmica dos BPs tem sido usada e continua sendo usada na compreensão da farmacologia dessas drogas, bem como no desenvolvimento de outras drogas com atividade óssea.

Moinzadeh et al. (2012) citam fatores que podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da OMRM em pacientes tratados com BPs e submetidos a tratamento endodôntico não cirúrgico, bem como recomendações para sua prevenção. Eles revisaram os mecanismos de ação até então conhecidos dos BPs e os separaram em dois grupos principais: os que contém nitrogênio e os que não contém, já

que a seu mecanismo de ação é diferente. Citam que a OMRM é um possível efeito adverso, caracterizando essa condição como debilitante e de difícil tratamento. Citam também que procedimentos cirúrgicos, como extração dentária, parecem ser o principal fator associado ao desenvolvimento de OMRM e que diferentes diretrizes sobre a interrupção da administração de BPs antes da cirurgia dentária invasiva têm sido propostas por várias sociedades científicas, mas ainda sem consenso. Defendem a abstenção de cirurgias invasivas e recomendam evitar qualquer procedimento cirúrgico endodôntico. Eles ressaltam que mesmo que o tratamento endodôntico não cirúrgico tenha sido recomendado como uma alternativa à extração para minimizar o risco de desenvolver OMRM, por controlar e prevenir a disseminação da infecção para os tecidos periapicais, não há evidências científicas sobre a relação risco/segurança da terapia endodôntica em pacientes em uso de BPs. Os autores destacam que duas etapas do tratamento endodôntico não cirúrgico podem ser capazes de desencadear a OMRM: o possível papel do dano dos tecidos moles no início da OMRM; e a infecção, citando que as espécies de *Actinomyces* parecem ser onipresentes uma vez que a infecção tenha sido identificada. Eles ainda citam algumas estratégias para a prevenção da OMRM durante o tratamento não cirúrgico, como observar se o BP foi utilizado por via oral ou intravenosa, uso de enxaguatório de clorexidina antes de qualquer tratamento, evitar danos aos tecidos moles e uso de técnicas que diminuam o risco de sobreobturação e sobreextensão do material de enchimento. Concluem que é importante estabelecer e adotar protocolos de trabalho para pacientes submetidos a tratamento endodôntico não cirúrgico e que são medicados com drogas que podem induzir osteonecrose dos maxilares.

Wigler et al. (2013) descreveram um caso clínico de um diagnóstico errado de trato sinusal cutâneo oral originado de uma fratura vertical de raiz em uma paciente

oncológica tratada com BPs. Uma mulher de 75 anos queixou-se de dor na região superior esquerda. Seu histórico revelou câncer de mama metastático tratado com clodronato via oral, pamidronato intravenoso e zolendronato intravenoso. Apesar do tratamento com BPs os pré-molares foram extraídos 1 ano antes. Ela foi diagnosticada com OMRM fase 1 e foi iniciado o tratamento com 1 comprimido de doxiciclina via oral 100 mg por 1 mês. Um ano depois a paciente retornou com dor e edema na região submandibular esquerda onde foi encontrada uma massa inchada. Foi realizada uma tomografia computadorizada e iniciado o uso de amoxicilina 875 mg e ácido clavulânico 125 mg. A tomografia revelou uma massa bem definida, enquanto isso os sintomas clínicos pioraram e apareceu um trato sinusal cutâneo oral na região submandibular esquerda. Iniciou-se o tratamento com penicilina intravenosa 4 milhões de unidades e metronidazol 1 g / dia. Foi diagnosticada então OMRM fase 3. Os sintomas desapareceram após 2 semanas de tratamento e reapareceram 1 mês depois. Durante o uso dos antibióticos a massa desapareceu, embora o trato sinusal cutâneo oral reaparecesse quando o uso do antibiótico terminava. O exame endodôntico mostrou que a origem do trato sinusal cutâneo oral era o dente 18, que apresentava uma fratura vertical na raiz. O dente foi extraído e 1 mês depois tanto o trato sinusal cutâneo oral quanto a massa estavam completamente resolvidos. Concluíram que o correto diagnóstico precoce pode prevenir a prescrição de antibióticos desnecessária e ineficaz e intervenção cirúrgica, o que não é recomendado em casos de BP intravenosa.

Lópes-Cedrún et al. (2013) descreveram características de OMRM associadas a implantes dentários em pacientes que tomam BPs por via oral. Eles revisaram o histórico médico de 9 pacientes que apresentaram OMRM após o implante. Os 9 pacientes tiveram um total de 57 implantes dentários (28 maxilares e 29 mandibulares) com uma média de 6 implantes por paciente. As lesões de OMRM foram mais comuns

ao redor dos implantes mandibulares (8 de 9 pacientes) e afetaram particularmente as áreas de molares e pré-molares. Os autores demonstraram que a OMRM associada a implantes dentários afeta preferencialmente os setores posteriores da mandíbula. Ainda, a OMRM ocorreu durante o primeiro ano após a intervenção em 4 pacientes e após um ano nos outros 5 pacientes. A dor foi o principal sintoma de apresentação dos pacientes e foi tipicamente associada a sinais de infecção, como inchaço e secreção purulenta. A maioria dos pacientes apresentou doença em fase 2 (exposição de osso necrótico com dor ou sinais de infecção, ou ambos). No entanto, nenhum osso foi exposto em 3 pacientes, o que levou os autores a questionar a definição para o diagnóstico de OMRM dada pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilo-faciais (de 2009), e apoiar o conceito de uma variante de OMRM com nenhum osso exposto. Após o tratamento, 7 dos 9 pacientes tiveram remissão completa das lesões de OMRM. Sete dos 9 pacientes foram tratados cirurgicamente (sequestrectomia ou decorticação, ou ambos). A ressecção foi o mais conservadora possível, mas a remoção de todo o osso necrótico levou a altas taxas de remissão completa. Eles concluíram que a OMRM após a colocação de implantes dentários é uma complicação relacionada principalmente ao tratamento prolongado com o BP; as lesões geralmente se localizam na mandíbula posterior; as lesões podem se desenvolver como complicações precoces ou tardias. Além disso, as características clínicas e os resultados do tratamento foram semelhantes aos observados em pacientes com OMRM não relacionados à colocação de implantes dentários.

Mosaferi et al. (2015) descreveram um caso clínico de uma paciente de 52 anos que apresentou dor na região anterior da maxila. Era conhecido que ela tinha histórico de câncer de mama, mastectomia e havia passado por quimioterapia. O exame clínico revelou um trato sinusal de drenagem na região do canino esquerdo, que foi restaurado.

Uma radiografia periapical revelou alargamento do ligamento periodontal ao redor do incisivo lateral esquerdo e canino. Foi realizado tratamento endodôntico em duas sessões com medicação intracanal de hidróxido de cálcio por duas semanas. Por não apresentar melhora nos sintomas, foi realizada uma cirurgia periapical e foram prescritos amoxicilina 500 mg e metronidazol 250 mg a cada 8 horas por 7 dias. Após o término do período de antibiótico a paciente retornou com dor, assim, foi extraído o canino. Porém, após uma semana o trato sinusal reapareceu no lado esquerdo da maxila e lesões semelhantes apareceram na maxila direita. Após mais avaliações radiográficas se detectou alargamento generalizado do ligamento periodontal na região anterior da maxila e esclerose do osso trabecular. Uma tomografia computadorizada ainda mostrou perfuração do córtex palatino e formação de sequestro. A paciente foi questionada novamente sobre algum medicamento que não havia informado previamente e, confirmou ter usado 4 mg / 5 mL de BPs intravenoso pelos últimos 4 anos para prevenção de metástase óssea, dessa forma, foi possível o diagnóstico de OMRM. Um exame histológico mostrou áreas de osso necrótico com sinais de infecção e regiões com remodelação óssea aumentada. Este é um exemplo de um diagnóstico desafiador de OMRM relacionada a BPs que apresentava o perfil clínico de uma lesão endodôntica comum com drenagem do trato sinusal. Após intervenção endodôntica não cirúrgica e cirúrgica e persistência da lesão voltou-se a investigar o histórico da paciente. Este estudo de caso mostra a importância da avaliação completa e com conduta correta do profissional dentista, que além de se informar sobre o histórico médico do paciente, deve observar a relevância dos medicamentos utilizados.

Rosini et al. (2015) descreveram os usos e riscos dos BPs relacionados a OMRM. Comentam que OMRM grave foi recentemente descrita em pacientes com metástases ósseas tratados com BPs, com casos se tornando mais frequentes com o uso

intravenoso. Destacam que a mandíbula e seus ossos estão em estado de remodelação contínua, tanto devido ao estresse mecânico a que são submetidos, quanto ao reparo de microfraturas frequentes. É por isso que os BPs tendem a se acumular mais na mandíbula do que em outras áreas ósseas, dependendo das características dos BPs específicos, da dosagem e duração do tratamento. Citam que os BPs variam no grau de atividade anti-osteoclástica, os BPs contendo nitrogênio têm um grau de atividade muito maior do que os compostos não nitrogenados e inibem várias enzimas na via metabólica osteoclástica, sendo o principal alvo é a enzima farnesil pirofosfato sintase (FPPS). Em contraste, BPs não contendo nitrogênio são incorporados a análogos não hidrolisáveis de ATP e o acúmulo intracelular desses metabólitos inibe sua função e pode causar morte celular de osteoclastos. Para tentar explicar o processo de osteonecrose, eles dizem que é plausível que em uma mandíbula em processo inflamatório reparador possam surgir situações lesivas devido à invasão de bactérias e actinomicetos. O organismo, por sua vez, apresenta menor ação de defensinas e macrófagos, que são parcialmente inativados pelas altas concentrações de BPs. Porém, eles também dizem que existem inúmeros fatores que intervêm na indução da OMRM e podem influenciar o processo de várias maneiras. Eles ainda propõem relacionar o efeito dos BPs com algumas consequências, por exemplo: a inibição da remodelação óssea está relacionada com microfraturas não cicatrizadas, o dano da membrana mucosa está relacionado com a penetração de bactérias, o aumento da liberação de enzimas e citocinas está relacionado com a reação inflamatória, a inibição de macrófagos está relacionada com a diminuição da defesa do sistema imunológico primário, e, a apoptose de osteoclastos, osteoblastos e osteócitos está relacionada com a redução de defensinas, aumento de processos infecciosos, reação inflamatória grave, descolamento do periósteo, problemas de vascularização e necrose.

Dereci et al. (2016) analisaram o efeito da duração do tratamento com o BP zolendronato no sucesso de procedimentos endodônticos não cirúrgicos. Vinte e quatro pacientes (somando 37 dentes para tratamento) recebendo zolendronato intravenoso foram acompanhados por 12 meses para avaliação do sucesso do tratamento de canal. Todos os pacientes apresentavam periodontite sintomática ou assintomática e estavam usando zolendronato intravenoso 4 mg / 3 vezes na semana. O sucesso do tratamento de canal foi avaliado de acordo com os critérios a seguir: 1. Cura total: dente assintomático, funcional, com mínima ou nenhuma lesão apical; 2. Cura funcional: dente funcional assintomático com lesão apical; 3. Não curado: dente sintomático, não funcional com ou sem lesão apical. Dos 24 pacientes, 16 estavam tomando o BP a mais de 1 ano, e, 8 estavam tomando a menos de 1 ano. O resultado mostrou que o número de dentes classificados como “não curado” e “cura funcional” no exame clínico de pacientes que receberam zolendronato por mais de 1 ano foi maior do que os pacientes que receberam zolendronato por menos de 1 ano. Houve forte evidência de uma relação entre a duração da medicação com zolendronato e o sucesso endodôntico ($p < 0,05$). Dessa forma observaram que a duração da aplicação do BP pode ser um fator de risco contínuo para o desenvolvimento de OMRM. Portanto, um ano é um ponto de virada após o qual a possibilidade de desenvolver OMRM aumenta. Por fim, eles concluíram que a terapia endodôntica não cirúrgica é mais bem-sucedida em pacientes que receberam zolendronato por menos de 1 ano.

Song et al. (2016) examinaram os efeitos da periodontite periapical no desenvolvimento de OMRM induzida por extração dentária em camundongos. A periodontite foi induzida pela exposição da polpa do primeiro molar superior por 3 semanas em camundongos que receberam BP por via intravenosa. Esse dente foi extraído e, após mais 3 semanas, foram feitas análises histológicas, histomorfométricas

e de coloração histoquímica. No grupo controle foi observado o aumento de células inflamatórias e reabsorção óssea. Quando o BP foi administrado, a exposição pulpar não induziu a reabsorção óssea apical, apesar da presença de células inflamatórias. Enquanto a extração dentária sozinha induziu lesões de OMRM, a exposição pulpar aumentou ainda mais o desenvolvimento de OMRM induzido por extração dentária, conforme demonstrado pela presença de mais necrose óssea. Concluindo que uma condição inflamatória periapical pré-existente exacerba lesões de OMRM após extração dentária em camundongos. Além de ressaltar que a periodontite periapical deve ser controlada antes da realização da extração dentária em usuários de BPs.

AlRahabi e Ghabbani (2018) destacaram as implicações do uso de BPs durante o tratamento endodôntico e sugeriram diretrizes para promover cuidados bucais para pacientes que usam BPs durante o tratamento endodôntico, a fim de prevenir o desenvolvimento da OMRM. Relacionando a OMRM com implicações clínicas endodônticas os autores citam que a necrose pulpar é o resultado da invasão de microorganismos no sistema de canais radiculares, levando à infiltração e inflamação através do forame apical, nos tecidos periapicais, causando aumento da atividade osteoclástica e reabsorção óssea. As células inflamatórias ativadas secretam múltiplas proteínas, incluindo citocinas (a saber, interleucina 6 ou TNF- α) e proteínas degradantes (a saber, collagenase ou proteinases) que interferem na cicatrização. As endotoxinas bacterianas vão ativar o sistema complemento, todos esses fatores provocam a diferenciação de macrófagos em osteoclastos. Os BPs visam a reabsorção óssea mediada por osteoclastos e, finalmente, inibem a remodelação óssea. Esse processo pode interferir na cicatrização de lesões periapicais após o tratamento endodôntico. As lesões periapicais podem ser consideradas como fatores predisponentes que podem agravar o desenvolvimento de OMRM, após a extração dentária. Os autores ainda

relatam que pacientes submetidos à terapia com BPs correm maior risco de desenvolver OMRM, bem como a extração dos dentes afetados também pode desencadear OMRM e defendem que a extração dentária pode ser adiada ou até evitada com a realização do tratamento de canal. Dessa forma, o tratamento endodôntico não cirúrgico, como alternativa à extração, diminuirá o risco de incidência de OMRM. O objetivo do tratamento endodôntico é eliminar a infecção e evitar que ela se infiltre nos tecidos periapicais. Mesmo assim eles ressaltam que a realização do canal radicular pode desencadear o processo de OMRM através de danos nos tecidos moles, especialmente durante a aplicação de dique de borracha e extrusão apical de detritos durante a limpeza e modelagem do sistema de canais. Concluindo, os autores dizem que os BPs têm seus próprios efeitos colaterais; que pacientes em terapia com BPs têm alto risco de desenvolver OMRM; que a extração dos dentes afetados pode desencadear OMRM; e que a realização do canal, como alternativa à extração, diminuirá o risco de incidência de OMRM, eliminará a infecção e impedirá que ela se infiltre nos tecidos periapicais. Por fim, eles recomendam medidas preventivas, que devem ser seguidas rigorosamente para reduzir o risco de OMRM durante o tratamento endodôntico: o trabalho deve ser realizado em um ambiente estritamente asséptico com trauma mínimo; antibióticos profiláticos são recomendados para necrose pulpar em pacientes submetidos a tratamento com BPs intravenosos, para pacientes tratados com BPs orais por mais de 3 anos e para pacientes com vários dentes que necessitam de tratamento endodôntico.

Kiho et al. (2020) descreveram um caso de uma paciente de 79 anos que se queixou de inchaço com pus na região dos incisivos. Ela havia iniciado o uso de alendronato oral para osteoporose a 9 anos. O BP foi mudado para risedronato no ano seguinte e, em seguida, para minodronato. Foi realizado tratamento endodôntico, porém se formaram tratos sinusais na gengiva onde havia a secreção purulenta. Foi feita

drenagem e se iniciou o uso de ceftriaxona sódica intravenosa. Houve melhora, mas ainda com sintomas, foi realizado o tratamento endodôntico no dente 6. Uma tomografia computadorizada revelou baixa densidade óssea próximas ao dente 5 e 8 com sinais de osso necrótico. Assim, foi diagnosticada OMRM devido ao uso de BPs. Foi continuado o tratamento endodôntico como método conservador. Após 3 meses foi feito tratamento endodôntico nos dentes 7 e 8, além do 6. Nove meses após a primeira consulta, foram feitas tomografias que revelaram o progresso da destruição óssea. Foi realizada excisão do osso necrótico e apicectomia, sob sedação intravenosa. O osso foi coberto com tecido de granulação e a paciente continuou em observação, apresentando melhoras. Eles concluem que apesar do tratamento conservador, pode ser necessário o tratamento cirúrgico e casos de OMRM avançada.

Zamparini et al. (2020) realizaram um estudo clínico prospectivo de 60 meses que teve como objetivo avaliar a sobrevivência do dente e as taxas de cicatrização após o tratamento endodôntico em pacientes que tomam os BPs: alendronato, clodronato, risedronato, zolendronato, neridronato e ibandronato. Foram incluídos pacientes que preencheram os seguintes critérios: *1. Idade de 40 a 85 anos; 2. Tratamento de BPs por ≥ 24 meses; 3. Pelo menos um dente comprometido requerendo tratamento endodôntico.* Para o grupo controle os mesmos critérios foram utilizados com exceção do segundo que para este grupo foi: *2. Nenhum tratamento com BPs ou uso de qualquer droga antirreabsortiva ou antiangiogênica.* O grupo BP foi constituído de 65 pacientes com 109 dentes com tratamento de canal. Destes, 29 pacientes relataram tratamento com BPs por motivos oncológicos e 36 pacientes receberam BPs prescritos por motivos osteometabólicos (como osteoporose). O grupo controle consistiu de 46 pacientes que foram submetidos a um total de 102 tratamentos de canal realizados no mesmo departamento pela mesma equipe clínica. Como resultado eles observaram que no grupo

BP a taxa de sobrevivência do dente foi de 85%, pois 82 dentes com tratamento de canal ainda estavam presentes no final do período de estudo. A taxa cumulativa de sucesso foi de 76%. No total, 14 dentes foram perdidos durante o acompanhamento pelos motivos de doença periodontal (6 dentes), perda por OMRM (2 dentes), fratura (3 dentes) e expelido (3 dentes). Um resultado importante foi que o status de sobrevivência não diferiu significativamente entre os grupos de BP e o controle. Esses resultados suportam o conceito de que o tratamento endodôntico realizado de acordo com recomendações específicas é seguro para pacientes em uso de BPs para patologias oncológicas e osteometabólicas e que representa uma alternativa válida à extração dentária.

El-Ma'aïta et al. (2020) estudaram a percepção dos pacientes usuários de BPs sobre o risco de desenvolver OMRM. Eles utilizaram questionários em pacientes em uso de BPs e observaram que somente 12,4% dos pacientes foram alertados sobre o risco de desenvolver OMRM. Desses, 33% foram alertados pelo médico que realizava o acompanhamento, 40% foram informados pelo dentista, 6,7% buscaram informações por conta própria e 20% se informaram por outras fontes. Somente 5% do total de pacientes foi encaminhado ao dentista antes do início do tratamento com BPs. Além disso, El-Ma'aïta et al. (2020) também identificaram que pacientes recebendo BP por via intravenosa tinham maior percepção dos riscos de desenvolver OMRM do que pacientes que recebiam BP via oral, ou seja, receberam mais informação sobre os riscos. Ademais, pacientes que possuíam formação universitária também tiveram maior percepção de risco de desenvolver OMRM do que pacientes que possuíam somente educação fundamental. Dessa forma, esse estudo demonstra uma baixa percepção geral dos pacientes sobre o risco de desenvolver OMRM e a importância dessa informação ser passada ao paciente de maneira multiprofissional envolvendo médicos e dentistas.

Coaguila-Llerena et al. (2021) descreveram um caso clínico de gerenciamento da extrusão de NaOCl em uma paciente que fazia uso do BP alendronato. Uma mulher de 59 anos foi encaminhada para avaliação do primeiro pré-molar superior esquerdo (dente 24). O histórico médico mostrou que ela fazia uso de alendronato 70 mg via oral uma vez na semana, para tratamento de osteoporose havia 2 anos. Ela já havia relatado episódios intensos de dor espontânea durante 1 semana após a moldagem da coroa do dente 24. O primeiro diagnóstico foi de “pulpite irreversível sintomática” com “tecidos apicais normais”. Assim, o dente foi aberto remoção da polpa coronária. Foi colocado um curativo de hidróxido de cálcio na câmara pulpar, e ela foi encaminhada para nova avaliação endodôntica, que foi realizada por um residente. O exame clínico e radiográfico determinou o diagnóstico de “terapia iniciada previamente” com “tecidos apicais normais”. Durante o tratamento endodôntico, uma interpretação errônea levou a um canal bucal superinstrumentado, até uma lima. Foi realizada irrigação com NaOCl 2,5% usando uma seringa de 10 mL com uma taxa de fluxo aproximada de 0,2 mL/s, porém, a cunha da agulha de ponta aberta 30 G produziu reação dolorosa imediata e sangramento abundante, indicando extrusão da solução irrigadora. O tratamento foi descontinuado imediatamente. O canal foi lavado usando irrigação abundante com solução salina, seco com pontas de papel e foi feita uma obturação temporária. Foram prescritos analgésicos e corticosteroides. Após 3 dias havia equimose hematoma na área mandibular esquerda. Também havia ulceração intraoral na região apical do dente. Após 7 dias, a equimose estava menos intensa, o hematoma e a ulceração intraoral diminuíram de intensidade. Após 15 dias, a equimose era mínima. O tratamento foi retomado com irrigação com NaOCl a 1% usando agulha de ventilação lateral e ambos os canais bucal e palatino foram instrumentados até uma lima. Além disso, uma irrigação final foi realizada com 17% de EDTA, 1% de NaOCl e água destilada. A

obturação foi realizada até ser feita a restauração definitiva. Houve remissão completa das sequelas 30 dias após o acidente. Foi feito acompanhamento por 8 anos (nesse tempo a paciente continuou a usar o BP), que mostrou que o caso evoluiu favoravelmente. Imagens radiográficas e tomografia computadorizada feitas após 8 anos revelaram que não houve sequelas do acidente ou qualquer evidência de desenvolvimento de OMRM. Esse caso mostra que o acidente de extrusão de NaOCl teve um bom desfecho em paciente em uso de BP.

Ruggiero et al. (2022) são os autores do artigo de posição da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilo-faciais (AAOMS) sobre estratégias para o tratamento de pacientes com ou em risco de desenvolver OMRM. Eles já haviam publicado outros artigos de posição em 2007, 2009 e 2014, porém como o conhecimento sobre a OMRM continua se expandindo surgiu a necessidade de atualizar a literatura. O artigo contém orientações para estratégias de diagnóstico e gerenciamento de casos de OMRM. Eles atualizaram os critérios para diagnóstico, sendo que o paciente precisa necessariamente apresentar os três itens descritos abaixo:

1. Tratamento atual ou anterior com agentes antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos (sendo os BPs agentes antirreabsortivos);
2. Osso exposto que pode ser sondado através de um trato sinusal intraoral ou extraoral na região maxilo-facial que persiste por mais de 8 semanas;
3. Sem histórico de radioterapia nos maxilares ou doença metastática óbvia nos maxilares.

Ruggiero et al., 2022 propõe que a classe, a frequência de uso e a duração do tratamento são fatores que tem efeitos sobre a ocorrência de OMRM. Para auxiliar no

diagnóstico propuseram uma classificação conforme o risco e o sintoma apresentado, expostos na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação por fases para diagnóstico da OMRM segundo a AAOMS. Adaptado de Ruggiero et al., 2022.

Fase	Descrição
Categoria de risco	O paciente assintomático foi tratado com BPs (oral ou intravenoso) e não há osso necrótico aparente
Fase 0	Nenhuma evidência clínica de necrose óssea, mas presença de achados, sintomas clínicos e radiográficos inespecíficos
Fase 1	Presença de osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção
Fase 2	Presença de osso necrótico exposto associado à infecção (dor e eritema, com ou sem drenagem purulenta)
Fase 3	Presença de osso necrótico exposto, dor, infecção e uma das seguintes manifestações clínicas: osso exposto e necrótico estendendo-se além da região do osso alveolar, resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oral antra/oral nasal ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou do assoalho do seio.

Com relação a fisiopatologia da OMRM Ruggiero et al. (2022) destacam: que a supressão da remodelação óssea é uma hipótese central na fisiopatologia, onde os medicamentos antirreabsortivos, incluindo BPs, têm efeitos diretos na formação, diferenciação ou função dos osteoclastos; e que embora a maioria dos estudos relate a extração dentária como o principal fator desencadeador para o desenvolvimento de OMRM, a maioria dos dentes extraídos tinha doença periodontal ou periapical pré-

existente. Eles também propõem estratégias de prevenção e tratamento da OMRM. Pacientes em fase 1 podem ser tratados com clorexidina para as feridas e melhor higiene oral. Os pacientes em estágio 2 ou 3 podem ter dificuldades com cuidado local da ferida e pode requerer antibióticos para controle dos sintomas, alguns podem se beneficiar da terapia cirúrgica. Na presença de sequestro ósseo em desenvolvimento ou estabelecido, a terapia conservadora pode ser indicada. Ruggiero et al., 2022 também alerta que pacientes em risco ou com OMRM podem apresentar outras condições clínicas comuns que não devem ser confundidas com OMRM. Condições comumente mal diagnosticadas podem incluir: osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, cárie, patologia periapical, odontalgia, neuralgias atípicas, lesões fibro-ósseas, sarcoma, osteomielite esclerosante crônica e distúrbios da articulação temporomandibular (ATM). Os autores concluem que mesmo havendo informações valiosas com relação a OMRM esta é uma área que necessita de maior compreensão, para isso mais estudos devem ser feitos e o tema deve ser atualizado constantemente.

4. DISCUSSÃO

A partir desta revisão de literatura, foi possível observar que o uso do fármaco bifosfonato e suas implicações na área odontológica são um campo relativamente novo na área da saúde. As observações de casos clínicos são fundamentais para o desenvolvimento de protocolos e recomendações clínicas para pacientes que fazem ou fizeram uso de BPs. Os fármacos interrompem a formação óssea, causando perda de função, apoptose e necrose que se transforma em OMRM.

4.1 OMRM e Endodontia

Em se tratando de OMRM ela pode ser definida como: osso necrótico na região maxilo-facial após exposição a medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos e pode ser um efeito colateral do uso dos BPs. Ruggiero et al. (2022) acredita que além do diagnóstico clínico, podem ser utilizados exames como a densitometria óssea, radiografia panorâmica e tomografia computadorizada para auxílio no diagnóstico da OMRM. No entanto, autores como Moinzadeh et al. (2018) e AlRahabi e Ghabbani (2018) concordam que o fator mais comum para a osteonecrose é a extração dentária. Assim, vários autores recomendam que para pacientes em uso de BP, procedimentos que envolvam lesão óssea direta devem ser evitados (Song et al., 2016; Moinzadeh et al., 2018. AlRahabi e Ghabbani, 2018).

Os tratamentos como exodontias, implantes, periodontal e endodônticos e trauma por próteses também são fatores que podem aumentar o risco de desenvolvimento de OMRM (Sarathy et al. 2005; López-Cedrún et al., 2013; AlRahabi e Ghabbani, 2018). Por exemplo o estudo de caso de Gallego et al. (2011), no qual o tratamento endodôntico (o trauma periodontal causado pela posição do dique de borracha) foi a causa para o desenvolvimento da OMRM. O trabalho de Moinzadeh et

al. (2012) e Kiho et al. (2020) afirmam que nem sempre somente o tratamento endodôntico será suficiente, sugere evitar o tratamento e cita duas etapas não cirúrgicas que podem ser capazes de desencadear a OMRM: o dano aos tecidos moles e a infecção consequente a esse dano.

Por outro lado, Kyrgidis et al. (2010), Dereci et al. (2016) e AlRahabi e Ghabbani (2018) defendem que o tratamento endodôntico é uma intervenção clínica segura para prevenir OMRM, juntamente com cuidados preventivos e constante atualização dos profissionais da saúde. Mostram que o tratamento endodôntico não cirúrgico é bem-sucedido em pacientes em uso de BPs.

Kyrgidis et al. (2010), Moinzadeh et al. (2012) e AlRahabi e Ghabbani (2018) estão de acordo que a extração dentária pode ser adiada ou mesmo evitada com a realização do tratamento de canal nos dentes afetados, isso poderá eliminar a infecção ou prevenir a infecção de se infiltrar nos tecidos periapicais, diminuindo o risco de incidência da OMRM.

Diversos estudos encorajam tratamentos endodônticos em pacientes recebendo BPs como Katz (2005), Dereci et al. (2016) e AlRahabi e Ghabbani (2018) Zamparini et al. (2020). O artigo de Coaguila-Llerena et al. (2021) mostra uma situação em que o tratamento endodôntico foi realizado e houve um extravasamento de hipoclorito de sódio, solução utilizada para irrigação no tratamento endodôntico, essa substância em contato com os tecidos periapicais pode levar a necrose tecidual e nesse estudo mostra a recuperação total, sem desenvolvimento de OMRM.

4.2 Prevenção e redução de risco do desenvolvimento de OMRM

A AAOMS e diversos autores concordam que os principais objetivos do tratamento para pacientes com risco de desenvolver ou que estabeleceram OMRM são a prevenção da doença e a preservação da qualidade de vida do paciente.

o tratamento endodôntico é recomendado em alguns casos, o trabalho de AlRahabi e Ghabbani (2018) traz importantes recomendações clínicas que podem reduzir o risco de OMRM durante o tratamento endodôntico em pacientes que fizerem uso de BPs, são elas:

1. Realizar o consentimento informado com o paciente e manter comunicação com o médico do paciente em tratamento com BPs, antes de realizar qualquer procedimento.
2. Uso de enxaguatório bucal com clorexidina por um minuto antes da realização do tratamento para reduzir o número de microrganismos na cavidade oral.
3. Evitar usar agentes anestésicos com vasoconstritores para reduzir o risco de vascularização inadequada, já que os BPs possuem efeito antiangiogênico.
4. Minimizar o trauma, principalmente dos tecidos moles durante a aplicação do dique de borracha.
5. Realizar o procedimento em um ambiente estritamente asséptico, desinfetar o dente e o dique de borracha com solução desinfetante, como tintura de iodo (5%).
6. Evitar a desobstrução do forame apical, o que pode aumentar a possibilidade de bactérias.
7. Usar sistema rotativo de Níquel Titânio (NiTi) durante a modelagem do canal radicular e evitar outros sistemas que podem causar maior extrusão de detritos.

8. Aplicar técnicas de obturação com mínimos riscos de sobreenchimento e sobreextensão para aumentar a eficiência do tratamento endodôntico e reduzir a possibilidade de irritação dos tecidos periapicais.

9. Pacientes de alto risco (sob administração intravenosa ou oral de BPs por mais de 3 anos) e pacientes que apresentam problemas sistêmicos requerem cuidados especiais.

10. Apesar de não haver consenso, pode se pensar no uso profilático de antibióticos em paciente tratados com BPs antes da realização de procedimentos endodônticos.

Em outra percepção Ruggiero et al., (2022) mostra uma outra forma de prevenção diferente dos autores AlRahabi e Ghabbani (2018).

Tabela 2. Estratégias de prevenção da OMRM segundo a AAOMS. Adaptado de Ruggiero et al., 2022.

Pré-terapia (doença não maligna)	<ul style="list-style-type: none"> - Eduque o paciente sobre os riscos potenciais associados à terapia antirreabsortiva de longo prazo. - A otimização da saúde bucal pode ocorrer simultaneamente com a terapia antirreabsortiva.
Pré-terapia (doença maligna)	<ul style="list-style-type: none"> - Eduque os pacientes sobre o maior risco de OMRM e a importância do atendimento odontológico regular. - Otimização da saúde bucal antes do início da terapia antirreabsortiva se as condições sistêmicas permitirem (extração de dentes não restauráveis ou dentes com mau prognóstico).
Durante a terapia antirreabsortiva (doença não maligna)	<ul style="list-style-type: none"> - Nenhuma alteração do plano operatório para a maioria dos pacientes. - As considerações incluem esquema de medicamentos, duração da terapia, comorbidades, outros medicamentos (especialmente quimioterapia, esteroides ou

antiangiogênicos), grau de infecção/inflamação subjacente e extensão da cirurgia a ser realizada. Pausas dos antibióticos são controversas.

- Marcadores de remodelação óssea não é uma ferramenta útil para avaliar o risco de OMRM.

Durante a terapia antirreabsortiva/terapias direcionadas (doença maligna)	<ul style="list-style-type: none">- Eduque os pacientes sobre o maior risco de OMRM no cenário de doença maligna.- Eduque o paciente sobre a importância do tratamento odontológico e prevenção.- Evite a cirurgia dentoalveolar, se possível.- Considere técnicas de retenção de raiz para evitar extrações.- Os implantes dentários são contra-indicados.- Pausas dos antibióticos são controversas.
---	---

Rosini et al., (2015) fornece as seguintes sugestões práticas ao cirurgião dentista com o intuito de reduzir o risco de OMRM causada por BPs:

1. Ao atender um paciente que ainda não iniciou o tratamento com BPs, o cirurgião-dentista deve realizar um exame minucioso do estado de saúde bucal, avaliando a necessidade de procedimentos preventivos que possam estabelecer uma condição adequada por um período de pelo menos alguns meses. Pode ser necessário tratar condições periodontais ou extrair dentes soltos e realizar procedimentos protetores e endodônticas, bem como uma limpeza dentária completa.

2. Quando for necessária cirurgia oral, o cirurgião dentista deve informar ao médico e/ou especialista do paciente a necessidade de postergar o tratamento com BPs até que o tecido gengival que recobre a ferida cirúrgica esteja completamente restabelecido.

3. O cirurgião dentista deve informar o paciente sobre os cuidados higiênicos a adotar durante o tratamento com BPs e estabelecer um calendário de exames periódicos da cavidade oral, sugerindo possíveis exames biológicos ou radiológicos.

4. Se durante o tratamento de vários meses com BPs, cirurgias ou procedimentos odontológicos se tornarem necessários, durante o tratamento de BP de vários meses, o cirurgião-dentista deve avaliar os possíveis riscos com base no tipo de BP tomado e na duração do tratamento, bem como anamnese do paciente e quaisquer fatores de risco adicionais; se necessário, o procedimento deve ser feito da forma menos invasiva possível, usando as técnicas menos traumáticas disponíveis, e precedendo e seguindo os procedimentos com tratamento antibiótico adequado.

De acordo com El-Ma'aïta et al. (2020) a educação de todos os envolvidos é essencial para evitar problemas devidos à utilização de BPs. Médicos e dentistas devem estar cientes dessa possível complicação odontológica, devem se informar e atualizar constantemente sobre este tema para proporcionar maior cuidado ao paciente e informar corretamente o paciente quanto ao risco do uso desses medicamentos.

5. CONCLUSÃO

BPs são fármacos utilizados mundialmente para o tratamento de doenças ósseas. Como qualquer outro medicamento eles possuem efeitos colaterais, entre eles um efeito importante é o risco de desenvolvimento de OMRM. Devido a OMRM ser uma condição debilitante e de difícil tratamento, deve-se prevenir que ela ocorra em pacientes que fizeram ou fazem uso de BPs. De acordo com Moinzadeh et al. (2018), o principal fator desencadeador de OMRM é a extração dentária, desse modo, deve-se avaliar se é possível realizar o tratamento endodôntico não cirúrgico a fim de evitar as complicações da extração e remover o tecido infectado do canal dentário para prevenir a disseminação de bactérias.

Mesmo o tratamento endodôntico sendo de baixo risco, ele também pode ser um desencadeador da OMRM, por isso alguns cuidados devem ser tomados. Existem medidas preventivas que podem ser seguidas para reduzir o risco de OMRM durante o tratamento endodôntico, como a realização do trabalho em ambiente asséptico e uso de antibióticos profiláticos, a depender do caso. Medidas preventivas odontológicas demonstraram reduzir a incidência de desenvolver OMRM entre usuários de BP em até 50% (El-Ma'aita et al., 2020).

A colaboração entre médico e dentista é essencial. Esses profissionais em conjunto podem realizar uma boa anamnese do paciente, informar corretamente quanto aos riscos do medicamento BP e realizar um bom plano de tratamento a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente.

A partir desta revisão de literatura, foi possível observar que o uso do fármaco bifosfonato e suas implicações na área odontológica são um campo relativamente novo

na área da saúde. As observações de casos clínicos foram e ainda são fundamentais para o desenvolvimento de protocolos e recomendações clínicas para pacientes que fazem ou fizeram uso de BPs. A partir de 2003, com os primeiros casos descritos, as pesquisas avançaram e a AAOMS publicou recentemente uma atualização do *Documento de Posicionamento sobre Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos* (Ruggiero et al., 2022) mostrando que este é um assunto que ainda necessita de pesquisas futuras e maior conhecimento por parte de médicos e dentistas.

A OMRM é uma doença complexa e de causas multifatoriais, para a qual muitas questões permanecem sem resposta, por isso estudos pré-clínicos e clínicos ainda são necessários, inclusive para compreender melhor o efeito do uso de BPs e suas consequências na odontologia, especialmente na endodontia, a principal via de tratamento dessa doença.

6. REFERÊNCIAS ¹

AlRahabi, MK; Ghabbani, HM. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Med J*. 2018, v. 39, n. 3, p. 232.

Coaguila-Llerena, H.; Denegri-Hacking, A.; Lucano-Tinoco, L.; Mendiola-Aquino, C.; Faria, G. Accidental extrusion of sodium hypochlorite in a patient taking alendronate: a case report with an 8-year follow-up. *J Endod*. 2021, v. 47, n. 12, p. 1947-1952.

Cremers, S; Papapoulos, S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011, v. 49, n. 1, p. 42-49.

Dereci, Ö; Orhan, EO; Irmak, O; Ay, S. The effect of the duration of intravenous zoledronate medication on the success of non-surgical endodontic therapy: a retrospective study. *BMC Oral Health*. 2016, v. 16, n. 1, p. 1-6.

El-Ma'aita, A; Da'as, N; Al-Hattab, M; Hassona, Y; Al-Rabab'ah, M; Al-Kayed, MA. Awareness of the risk of developing medication-related osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *J Int Med Res*. 2020, v. 48, n. 9, p. 0300060520955066.

Gallego, L; Junquera, L; Pelaz, A; Días-Bobes, C. Rubber dam clamp trauma during endodontic treatment: a risk factor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg*. 2011, v. 69, n. 6, p. e93-e95.

Katz, H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. *J Endod*. 2005, v. 31, n. 11, p. 831-834.

Kiho, K et al. Pulpal Disease Arising from Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report. *J Endod*. 2020, v. 46, n. 8, p. 1149-1154.

Kyrgidis, A; Arora, A; Lyroudia, K; Antoniadis, k. Root canal therapy for the prevention of osteonecrosis of the jaws: An evidence-based clinical update. *Aust Endod J*. 2010, v. 36, n. 3, p. 130-133.

López-Cedrún, JL et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013, v. 51, n. 8, p. 874-879.

Marx, RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003, v. 61, n. 9, p. 1115-1117.

¹ De acordo como modelo Vancouver de 1997, e abreviatura dos títulos dos periódicos em conformidade com o Index Medicus.

Moinzadeh, A-T; Shemesh, H; Neiryneck, NAM; Aubert, C; Wesselink, PR. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endod J.* 2013, v. 46, n. 5, p. 391-398.

Mosaferi, H; Fazlyab, M; Sharifi, Sharifi, S; Rahimian, S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the maxilla resembling a persistent endodontic lesion. *Iran Endod J.* 2016, v. 11, n. 1, p. 67.

Rosini, S; Rosini, S; Bertoldi, I; Frediani, B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015, v. 19, n. 17, p. 3309-3317.

Ruggiero, SL; Dodson, TB; Aghaloo, T; Carlson, ER; Ward, BB; Kademani, D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2022.

Sarathy, AP; Bourgeois SL; Goodell, GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod.* 2005, v. 31, n. 10, p. 759-763.

Song M et al. Preexisting Periapical Inflammatory Condition Exacerbates Tooth Extraction-induced Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw Lesions in Mice. *J Endod.* 2016, v. 42, n. 11, p. 1641-1646.

Thong, YL; Messer, HH; Zain, RB; Saw, LH; Yoong, LT. Intracanal bisphosphonate does not inhibit replacement resorption associated with delayed replantation of monkey incisors. *Dent Traumatol.* 2009, v. 25, n. 4, p. 386-393.

Wigler, R; Steinbock, N; Berg, T. Oral cutaneous sinus tract, vertical root fracture, and bisphosphonate-related osteonecrosis: a case report. *J Endod.* 2013, v. 39, n. 8, p. 1088-1090.

Zamparini, F; Pelliccioni, GA; Spinelli, A; Gissi, DB; Gandolfi, MG; Prati, C. Root canal treatment of compromised teeth as alternative treatment for patients receiving bisphosphonates: 60-month results of a prospective clinical study. *Int Endod J.* 2021, v. 54, n. 2, p. 156-171.

¹ De acordo como modelo Vancouver de 1997, e abreviatura dos títulos dos periódicos em conformidade com o Index Medicus.