

ANGELA MARIA VITIELLO TEIXEIRA

**A IMPLANTODONTIA COM O USO DE BIFOSFONATOS
(THE IMPLANTOLOGY WITH THE USE OF BIPHOSPHONATES)**

São Paulo
2023

ANGELA MARIA VITIELLO TEIXEIRA

**A IMPLANTODONTIA COM O USO DE BIFOSFONATOS
(THE IMPLANTOLOGY WITH THE USE OF BIPHOSPHONATES)**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Roberto L. Fech

São Paulo

2023

ANGELA MARIA VITIELLO TEIXEIRA

**A IMPLANTODONTIA COM O USO DE BIFOSFONATOS
(THE IMPLANTOLOGY WITH THE USE OF BIPHOSPHONATES)**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Implantodontia.

São Paulo, 19 de abril de 2023

Prof. Dr. Roberto L. Fech
Orientador

Prof. Pietro G.P. Delvechio
Afiliações

Prof. Higor N. Carmona
Afiliações

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Valdeir Roberto, por estar sempre ao meu lado em cada momento, em cada conquista, em cada realização, em cada dificuldade e sendo sempre meu alicerce, meu porto seguro.

À minha querida secretária Elizabete, por estar presente em minha vida, conduzindo meu dia a dia profissional a ser mais sereno.

À minha colega de trabalho Noemi C. Buffani, pelas nossas parcerias e pelo companheirismo profissional diário.

Ao Prof. Dr. Nilton de Bortoli Jr. e ao Prof. Dr. Germano Brandão, pelo apoio e incentivo para que eu aprimorasse meus conhecimentos para honrar a odontologia que amo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois nos momentos mais difíceis em minha vida, Ele se fez presente e me fez acreditar que eu era capaz, conduzindo-me sempre pelo melhor caminho.

Agradeço a meu orientador, Prof. Dr. Roberto L. Fech, que no decorrer de todo o curso, foi exemplo de profissional e de ser humano fantástico, e que, com sua simplicidade, ensinou-me tudo com muita dedicação, paciência, amor, carinho, respeito, seriedade e profissionalismo.

Agradeço a todos os professores do curso, que sempre nos conduziram a nos tornamos profissionais diferenciados, dividindo experiências para que pudéssemos aperfeiçoar o que nunca aprenderíamos em livros.

RESUMO

Os bifosfonatos constituem um grupo de fármacos capazes de modular a remodelação óssea por meio de vários mecanismos simultâneos, podendo tanto diminuir a atividade celular dos osteoclastos quanto seu número (SAHNI et al, 1993; ZERVAS et al, 2006). As aplicações clínicas mais comuns dessa droga são: tumores ósseos, metástases ósseas associadas principalmente ao câncer de próstata ou de mama, osteoporose e doença de Paget (MARX et al, 2007; RUGGIERO et al, 2006). Apesar dos inúmeros benefícios trazidos aos usuários, essa droga, nos últimos anos, devido à sua massiva utilização, mostrou complicações e foram observadas, principalmente, a Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares (OMM). Com o número crescente de pacientes usuários de antirreabsortivos, como, por exemplo, os Bifosfonatos, muitas vezes o implantodontista se depara com questionamentos a respeito de como conduzir um plano de tratamento, principalmente quando procedimentos invasivos estão envolvidos. Este estudo tem como objetivo revisar a literatura e atualizar as orientações de manejo destes pacientes, assim como atualizar a lista de novas drogas que propiciam risco de desenvolvimento da OMM.

Palavras-chave: Bisfosfonato. Osteonecrose dos Maxilares. Implantes.

ABSTRACT

The Biphosphonates are a group of medicines which are capable to modulate bone remodeling. They act on bone tissue through multiple simultaneous mechanisms and this may result in decreasing the cellular activity of osteoclasts or in its number (SAHNI et al, 1993; ZERVAS et al, 2006). The most common clinical applications of this drug are bone tumors, bone metastases associated mainly to prostate cancer or breast cancer, osteoporis and Paget disease (MARX et al, 2007; RUGGIERO et al, 2006). Despite the numerous benefits brought to the users of this drug in last years, many complications were observed, mainly the Osteonecrosis Medicamental of the Jaws, due to its massive use. Considering the increasing number of patients using antiresorptives as, for example, biphosphonates, implantodontists are often faced with questions about how to conduct a treatment plan, mainly when invasive procedures are involved. This study aims to review the literature and current guidelines for management of these patients, as well as to update the list of new drugs that favor the risk of the OMM development.

Keywords: Biphosphonates. Osteonecrosis oh the Jaws. Implants.

Sumário

INTRODUÇÃO.....	9
REVISÃO DE LITERATURA	10
TABELA1: ANTIREABSORTIVOS NO MERCADO BRASILEIRO.....	14
DISCUSSÃO.....	17
CONCLUSÃO.....	19
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	20

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos fazem parte de um grupo de fármacos utilizados no tratamento de inúmeras patologias do tecido ósseo, e podem ser administrados por Via Endovenosa (EV) ou Via Oral (VO). Os primeiros são utilizados nos pacientes de neoplasias malignas, como metástases ósseas derivadas, principalmente, do câncer de mama e próstata; e os segundos, no tratamento de pacientes com osteopenia derivada do mieloma múltiplo, doença de Paget, osteogênese imperfeita e, mais comumente, na osteoporose pós-menopausa (RUGGIERO et al, 2004; LANDERSBERG et al, 2008).

Inúmeras pesquisas já comprovaram risco de desenvolvimento da Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares (OMM) como sendo uma complicação importante que não pode ser desprezada pela classe odontológica.

Alguns pré-requisitos são necessários para diferenciar a Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares (OMM) de outras condições que também provocam atrasos na cicatrização: (1) exposições ósseas na região maxilofacial persistentes por mais de 8 semanas; (2) histórico médico de uso de bisfosfonatos; (3) não ter sido submetido a radioterapia nos maxilares (RUGGIERO et al, 2014).

Diante da gravidade da patologia em questão e da ampla utilização dos bisfosfonato nos dias atuais, este trabalho fará uma revisão da literatura expondo a patogênese da OMM, seus fatores de risco, suas características clínicas e radiográficas como também opções de tratamento e protocolos preventivos.

REVISÃO DE LITERATURA

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, na qual foram realizadas consultas a bibliografias selecionadas através de busca no banco de dados.

A primeira síntese dos bifosfonatos ocorreu na metade do século XIX, em 1865 na Alemanha por Vonbayer e Hoffman, para aplicação na indústria devido à sua propriedade de inibir a precipitação de sais de cálcio, assim utilizado como anticorrosivo. Somente em 1968 foi descrita sua aplicação terapêutica na medicina (FLEISCH, 1998).

Os pirofosfatos são compostos naturalmente presentes no organismo e são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea.

Em estudos sobre os atributos do pirofosfato inorgânico na regulação da calcificação e descalcificação *in vivo* é que se buscou um derivado que fosse mais resistente à hidrólise enzimática e ao metabolismo e que possuísse propriedades físico-químicas semelhantes ao pirofosfato (ROELOFS et al, 2008). Os Bifosfonatos são análogos sintéticos do Pirofosfato (P-O-P), onde o átomo de oxigênio é substituído por um carbono, dando à estrutura maior resistência à degradação enzimática e maior vida biológica ao fármaco (DANNEMAN et al, 2007).

A principal característica dos bifosfonatos é sua habilidade, assim como os pirofosfatos, em se ligar a matriz mineral óssea (hidroxiapatita). Os Bifosfonatos apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato (PO₃) ligados covalentemente a um carbono central acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2. A primeira cadeia, R1, curta, é responsável pela afinidade dos bifosfonatos pelos cristais de hidroxiapatita. A cadeia longa, R2, determina a potência e atividade farmacológica (FLEISCH, 1998). Os bifosfonatos podem ser divididos em duas subclasses, conforme uma das suas cadeias laterais contenha ou não uma ligação nitrogenada (FERNÁNDEZ et al, 2006). Os não nitrogenados são menos potentes, como o Etidronato, o Clodronato e o Tiludronato, e atuam diretamente sob os osteoclastos como compostos citotóxicos, induzindo a morte celular por apoptose (FLEISCH, 2001; FERNÁNDEZ et al, 2006; ROELOFS et al, 2008). Os bifosfonatos nitrogenados são mais potentes, como o Pamidronato, o Alendronato, o Risedronato, o Ibandronato, e o ácido Zolendrônico.

Os bifosfonatos apresentam-se como drogas antireabsortivas com mecanismos de ação relacionados com a atividade osteoclástica e antiangiogênica. Sua meia vida plasmática é de aproximadamente 10 anos (RUSSEL et al, 2008; MARX, 2007; MIGLIORATI et al, 2005a) e seu uso prolongado pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto, alterando o mecanismo do tecido ósseo em vários níveis, inibindo a reabsorção e diminuindo o Turnover ósseo. Em nível celular, eles atuam sobre o recrutamento de osteoclastos, a bioviabilidade do seu progenitor e sua atividade sobre o osso do ponto de vista molecular.

O mecanismo de ação baseia-se na inibição da reabsorção óssea por meio de efeitos diretos e indiretos sobre os osteoclastos. Após sua administração acumulam-se na superfície óssea em locais de intensa atividade de reabsorção, sendo englobados diretamente pelos osteoclastos durante o processo fisiológico de remodelação (Turnover). Uma vez no citoplasma da célula promovem perda de função ou apoptose da mesma, por inibição de sistemas enzimáticos ou produção de metabólitos citotóxicos (LIN, 1996) também inibem a diferenciação das células de linhagem monócito-macrófago em osteoclastos (SAHNI et al, 1993). Outros efeitos são a inibição da angiogênese (ZERVAS et al, 2006), da proliferação e do reparo tecidual de células epiteliais orais in vitro (LANDESBURG et al, 2008), e o comprometimento de cicatrização da mucosa oral in vivo (MAAHS et al, 2008).

Na última revisão, em 2014, da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) denomina a Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares (OMM) como uma complicação importante de pacientes de uso crônico de bifosfonatos e/ou outras drogas antiangiogênicas e antireabsortivas como, por exemplo, o Denosumab (nome comercial Prolia ou Xgevar), Bevacizumabe (nome comercial Avastin), que são drogas que atuam nos anticorpos monoclonais, inibindo o fator nuclear ligante KB (RANKL). Sua aplicação é semestral, por via subcutânea, apresentando meia vida de aproximadamente 25,4 dias (RUGGIERO et al, 2014). Para confirmação do diagnóstico da OMM, o paciente deve apresentar as seguintes características: tratamento atual ou prévio com bifosfonatos, exposição do tecido ósseo do complexo maxilo-mandibular ao meio bucal persistente por mais de 8 semanas e ausência de histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço (RUGGIERO et al, 2006). As lesões normalmente ocorrem após procedimentos invasivos dos ossos maxilares, tais como exodontias, instalações de implantes, procedimentos periodontais e periapicais (FANTASIA, 2009). Exposição voluntária por trauma aos portadores de próteses parciais removíveis e próteses totais,

principalmente em região posterior da mandíbula, foram relatados, atribuídos a características anatômicas e devido à pequena espessura da mucosa oral nessa região (MARX et al, 2005; MIGLIORATI et al, 2005a). Os principais sinais e sintomas da OMM são: eritema, edema e ulceração da mucosa, supuração, sequestros ósseos, suscetibilidade a fratura patológica, dor e parestesia. A condição é refratária ao tratamento e tentativas de debridamento local levam à piora do quadro, sendo uma patologia de difícil controle (RUGGIERO et al, 2004; MARX et al, 2005; MIGLIORATI, 2005a). Até o momento a etiopatogenia da OMM permanece incerta e existem várias teorias para justificar sua causa. Porém, todos os autores concordam que a via de administração dos bifosfonatos pode estar diretamente ligada à sua ocorrência. Pacientes que utilizam a via endovenosa apresentam prevalência entre 1%-10%, enquanto os que empregam via oral apresentam entre 0,00007%-0,04%, não deixando dúvidas que pacientes usuários por via endovenosa têm mais riscos de desenvolver OMM. O aumento da prevalência desta complicação na população do sexo feminino está diretamente proporcional à doença de base como osteoporose pós-menopausa e câncer de mama (RUGGIERO et al, 2014) assim como os dados que estimam que mais de 5 milhões de pessoas acima de 55 anos utilizam algum tipo de antirreabsortivo como os bifosfonatos. Os pacientes de uso via oral crônico que excedam 3 anos de uso, usualmente para tratamento de osteoporose pós-menopausa, aumentam o risco do desenvolvimento da patologia, ficando evidente a ligação dose-tempo dependente. Em um estudo com 5723 pacientes que utilizavam Denosumab ou Zolendronato, a incidência do desenvolvimento da OMM foi, respectivamente, 0,5% a 0,8% no primeiro ano; 1% a 1,8% no segundo ano; e 1,3% a 1,8% no terceiro ano (HENRY et al, 2011). O uso concomitante com outros medicamentos, como corticosteróides, quimioterápicos ou estrógeno pode potencializar o risco de desenvolver OMM. Lembramos que os bifosfonatos atuam em diversos níveis: físico-químico, tecidual, celular e molecular, induzindo uma atividade osteoclástica e antiangiogênica, o que altera o metabolismo ósseo, com a diminuição do mecanismo de turnover ósseo, associada a características particulares dos ossos dos maxilares, como revestimento mucoso delgado, risco de frequentes infecções devido a fatores de processos sépticos de origem periodontal ou pulpar (RUGGIERO et al, 2004) e potencial constante de traumas. Esse fator justifica a maior incidência, de 73%, na mandíbula, contra 22,5% em maxilar, podendo acometer simultaneamente os ossos maxilares em menor porcentagem. Qualquer procedimento que exija resposta metabólica do tecido ósseo

pode ser considerado predisponente ao desenvolvimento da OMM, tais como: raspagem subgingivais, tratamento endodôntico, instalação de implantes e, principalmente, exodontias (MIGLIORATI et al, 2005a).

Atualmente, no mercado brasileiro existem inúmeros modelos de bifosfonatos (tabela 1). Cabe ao cirurgião dentista investigar por meio de minuciosa anamnese se o paciente é usuário desse tipo de droga, evitando intervenções que possam originar a OMM; diagnosticar lesões que sugestionem a patologia já em evolução; e orientar o plano de tratamento odontológico de forma multidisciplinar com o médico que prescreveu a medicação. Os usuários dessas medicações relatam erroneamente o termo "vitaminas para os ossos", principalmente quando tratados para osteopenias ou osteoporose, por isso uma Anamnese direcionada aos medicamentos antireabsortivos é essencial para detectar seu uso. Pacientes em tratamento de câncer de mama, próstata, tumores renais e metástases ósseas podem estar utilizando tais drogas ou tê-las utilizado em algum momento, lembrando que a vida plasmática da droga é longa, chegando a 10 anos nos tecidos esqueléticos, o que leva a um risco tardio (LIN, 1999; MIGLIORATI et al, 2005b). O diagnóstico de OMM se faz a partir da história médica e dentária do paciente, observando-se os sinais e sintomas e investigando qual modelo de bifosfonato e suas interações medicamentosas com outros fármacos, o histórico de complicações orais associadas com o tratamento, sua toxicidade e o modo de administração do fármaco. Estes dados servem para orientar o profissional na sua conduta terapêutica. Clinicamente a OMM é visível como uma exposição dos ossos maxilares com característica de necrose. O curso clínico é variável, podendo permanecer assintomático por semanas ou meses, mas pode se tornar sintomática quando da presença de infecção ou sujeita a traumatismo. Os sinais e sintomas frequentes são dores localizadas, mobilidade dentária, fístulas não cicatrizantes, edema e sequestro ósseo. A OMM pode ser classificada em cinco estágios de acordo com a severidade clínica em que se encontra (RUGGIERO et al, 2006):

Em risco: ausência de evidência clínica de osso necrótico, porém o paciente é usuário de algum tipo de bifosfonato por via oral ou intravenosa. Indicado somente controle e orientação dos riscos ao paciente.

Estágio 0: ausência de evidência clínica de osso necrosado, mas com achados clínicos inespecíficos, como odontalgia sem causa explicável, dor difusa em mandíbula que pode irradiar pra ATM (articulação temporo mandibular), dor em

região de seios maxilares, que pode estar associada à inflamação e espessamento da membrana do seio maxilar, perdas dentárias por mobilidade sem causa detectável, alterações radiológicas como reabsorção óssea não relacionada com doença periodontal crônica. Nesse estágio é recomendado controle sistêmico, prescrição de analgésicos e antibióticos.

Estágio 1: presença de osso necrótico em pacientes assintomáticos sem sinal de infecção. Indicado controle com bochechos com clorexidina 0,12%, remoção de possíveis traumas de próteses mal adaptadas, controle trimestral da patologia e descontinuidade do uso da droga em comum acordo com a equipe médica que trata a doença de base.

Estágio 2: presença de osso exposto e necrótico associado à infecção com evidência de dor, eritema na região, com ou sem secreção purulenta. Indicado controle com bochechos com clorexidina 0,12%, prescrição de antibióticos e analgésicos para controle da dor, remoção dos tecidos afetados por meio de debridamento com objetivo de aliviar a inflamação dos tecidos moles e controle da infecção.

Estágio 3: presença de osso exposto e necrótico em pacientes com dor, infecção e uma ou mais das características seguintes: osso exposto e necrótico que se estende para além da região do osso alveolar (por exemplo: ramo e bordo inferior de mandíbula, seio maxilar e osso zigomático), tendo como resultado fraturas patológicas, fístulas extraorais, comunicações buco-sinusais. Indicado bochechos com clorexidina 0,12%, prescrição de antibióticos e analgésicos para controle da dor, debridamento ou ressecção do osso necrosado para controle da infecção, acompanhamento de longo prazo com ou sem interrupção da droga (RUGGIERO et al, 2014).

TABELA 1: ANTIREABSORTIVOS NO MERCADO BRASILEIRO

<i>Genérico</i>	<i>Comercial</i>	<i>Nitrogenado</i>	<i>Indicações</i>	<i>Posologia</i>	<i>Potencia</i>	<i>Administração</i>
Etidronato	Didronel	Não	Paget	5mg/kg/dia 400mg/dia	1X	Via oral
Tiludronato	Skelid	Não	Paget	400mg/dia	10X	Via oral
Clodronato	Bonefós	Não	Neoplasias	300mg/dia	10X	Intra venosa

Pamidronato	Aredia Pamidrom Faulpami	Sim	Paget Neoplasias	60mg/mês	100X	Intra venoso
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Osteofar Bonalen Endronax Minusorb Boneprev Endrostan Ossomax Terost	Sim	Paget Osteoporose	Paget 40mg/dia Por 6 meses Osteoporos e 70mg/ semana 10mg/dia	500X	Via Oral
Ibandronato	Osteoban Osteotec Bonviva	Sim	osteoporose	150mg/mês	1000X	Via oral Intra venosa
Risedronato	Actonel Osteoblock Osteotrat Residross	Sim	osteoporose	35mg/ semanal 5mg/dia	2000X	Via oral
Zolendronato	Actonel Aclasta Blaztere Zolibbs Zometa	Sim	Paget Neoplasias	5mg dose única	10000X	Intra venoso
*Desonumab	Prolia Xgevar	-----	osteoporose	60mg/ 6 meses	-----	subcutâneo

*Desonumab não é classificado como bisfosfonato mas se inclui nas drogas antireabsortivas e com risco de desenvolvimento de MRONJ (RUGGIERO et al, 2014).

A ênfase do tratamento de pacientes que receberam bifosfonatos é diminuir o risco de desenvolvimento da OMM, minimizando-se a necessidade de procedimentos cirúrgicos. Uma orientação minuciosa ao paciente a respeito da higiene oral, assim como a manutenção de uma boa saúde bucal, avaliação clínica e radiográfica antes do início da terapia com antireabsortivos. O tratamento odontológico que inclui restaurações, endodontia ou procedimentos cirúrgicos deve ser realizado previamente ao início da terapia medicamentosa. Caso o paciente necessite de alguma intervenção cirúrgica durante a terapia com bifosfonatos, recomenda-se a assinatura de um termo de ciência de riscos concordando com o tratamento (RUGGIERO, 2006). Apesar de não se encontrar na literatura tratamento comprovado para a OMM, o uso de antibioticoterapia, controle de dor, uso de enxaguatórios bucais, suspensão da medicação, terapia em câmara hiperbárica (BIASOTTO et al, 2006; SHIMURA et al, 2006), laserterapia (VESCOVI et al, 2008), debridamento cirúrgico, plasma rico em plaquetas (CURI et al, 2007) são citados como alternativas de controle da patologia. Nem sempre, porém, alcançam a melhora do quadro clínico.

Pode ser utilizado como parâmetro de risco de desenvolvimento da OMM o exame laboratorial CTX (telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1), que é um marcador de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise de colágeno tipo1.

Os valores variam entre 300-600 pg/ml, sendo os menores que 100 pg/ml de alto risco e os acima de 150 pg/ml de baixo risco. A classificação de risco deve ser considerada somente em situações de procedimentos de urgência ou inadiáveis. Em situações eletivas, os autores recomendam não executá-los. Outra conduta encontrada na literatura especializada, embora com benefícios não comprovados, é o "Drug Holliday", que consiste na suspensão temporária do uso desses fármacos para que sejam realizadas intervenções cirúrgicas, porém, de pouca relevância no caso de uso EV por mais de 5 anos (RUGGIERO et al, 2014).

DISCUSSÃO

A terapia com bifosfonatos melhora significativamente a qualidade de vida de seus usuários e existe uma tendência de aumento de suas prescrições, principalmente no controle de quadros de osteopenia e osteoporose. Diversos são os estudos que comprovam o surgimento da Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares (OMM) em usuários de bifosfonatos, especialmente no tratamento via endo venosa ou de uso crônico por mais de 3 anos de bifosfonatos via oral (MARX et al, 2005; RUGGIERO et al, 2004; MIGLIORATTI et al, 2005). Muitas são as teorias de como os antireabsortivos podem colaborar para o aparecimento da patologia, porém nenhuma conclusiva, e ainda não se sabe com precisão qual o mecanismo de ação dessas drogas no tecido ósseo. Fleisch relata que os bifosfonatos podem ser classificados de acordo com sua potência conforme apresentam uma ligação nitrogenada na sua estrutura química. Os não nitrogenados são menos potentes que os nitrogenados, que relatam maior incidência de desenvolvimento da OMM (FLEISCH, 2001; FERNÁNDEZ et al, 2006).

Há indicação de que eles atuam na modulação dos osteoclastos, provocando apoptose dos mesmos, interferindo assim no processo de reabsorção e remodelação óssea (turnover) e no processo de angiogênese do tecido ósseo, seriam responsáveis pelo surgimento da patologia (RUSSEL et al, 2008; MARX et al 2007, SAHNI et al, 1993). Alguns autores citam um efeito citotóxico comprometendo a cicatrização da mucosa oral e predispondo a patologia (MAAHS et al, 2008; LANDERSBERG et al, 2008).

Procedimentos cirúrgicos como exodontias são citados como percussores da OMM (MIGLIORATI et al, 2005a; MARX et al, 2005). Porém, o surgimento espontâneo da lesão contraria essa tese (MIGLIORATI et al, 2005a; MARX et al, 2005).

A interrupção do uso por 3 meses antes de algum procedimento invasivo e retorno à terapia com bifosfonatos após cicatrização, conhecido como "Drug holliday," foi citado como alternativa de conduta (MARX et al, 2005), porém sem garantia de sucesso, lembrando que a vida plasmática da droga pode ser de até 12 anos no tecido ósseo (LIN, 1996).

Inúmeras formas de tratamento da OMM são encontradas na literatura. Ruggiero indica controle com soluções a base de clorexidina 0,12% com acompanhamento clínico regular para pacientes em estágio inicial, controle com

antibioticoterapia e analgésicos em estágio de desenvolvimento, e curetagem do osso necrótico em casos mais avançados da doença, procedimento questionável devido ao fato que poderia induzir a uma nova área de suscetibilidade ao desenvolvimento de necrose óssea agravando a dimensão do problema (RUGGIERO et al, 2004). A utilização de terapias complementares é citada como alternativa para melhora do quadro: oxigenação em câmara Hiperbárica (BIASOTTO et al, 2006), aplicação de plasma rico em plaquetas na área, após curetagem do osso necrótico (CURI et al, 2007). Nenhum estudo, todavia, comprova eficiência de cura da patologia.

Marx sugere o uso da dosagem do Telepeptídeo C terminal (CTX) como referência de risco da OMM, onde valores abaixo de 100 pg/ml indicam alto risco, entre 100 a 150 pg/ml risco moderado e os acima de 150 pg/ml baixo risco (MARX et al, 2005). Trata-se de um método de diagnóstico de alta sensibilidade, porém de baixa especificidade, pois são marcadores ósseos do esqueleto como um todo, não especificando os ossos maxilares. Como todas as questões em relação a este assunto, há controvérsias, e as recomendações da ADA em 2011 questionam a confiabilidade da dosagem do CTX sérico como referência de risco.

Com o surgimento de novas drogas antireabsortivas como o Desonumab (nome comercial Prolia ou Xgevar) e o Bevacizumabe (nome comercial Avastin), aumenta a lista de drogas que podem induzir o surgimento da OMM, exigindo do profissional uma atualização dessas novas medicações (RUGGIERO et al, 2014).

CONCLUSÃO

A terapia com bifosfonatos tem sido fundamental na melhora da qualidade de vida de pacientes em tratamento de metástases ósseas e osteoporose grave. Por outro lado, uma complicação oral importante, denominada Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares (OMM), vem sendo associada aos seus usuários. Patologia de difícil controle, apresentando exposição óssea seguida de infecções persistentes. Devido ao fator da incidência e da patogênese não estarem totalmente esclarecidas e de haver inúmeros estudos propondo condutas terapêuticas, com índices variáveis de sucesso, conclui-se que a prevenção ainda é a melhor conduta. A implantodontia está diretamente relacionada aos processos de reparação e remodelação óssea, portanto cabe ao profissional um cuidado redobrado na verificação de possíveis usuários dessas medicações, e de como conduzir o planejamento de forma consciente aos seus riscos.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AMERICAN association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws. **J Oral Maxillofac Surg**, 2014.

BIASOTTO, M.; CHIANDUSSI, S.; DORE, F.; RINALDI, A.; RIZZARDI, C.; CAVALLI F.; LENARDA, R. Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws. **Acta odontol Scand**, v. 64, n. 6, p. 348-54, 2006.

CURI, M. M.; COSSOLIN, G. S. I.; KOGA, D. H.; ARAUJO, S. R.; FEHER, O.; SANTOS, M. O.; ZARDETTO, C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 03 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n. 2, p. 349-55, 2007.

DANNEMANN, C.; ZWAHLEN, R.; GRÄTZ, K. W. Clinical experiences with bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws. **Swiss Med Wkly**, v. 136, n. 31-32, p. 504-9, 2006.

_____; GRÄTZ, K. W.; RIENER, M. O.; ZWAHLEN, R. A. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonates therapy: a severe secondary disorder. **Bone**, v. 40, n. 4, p. 828-34, 2007.

FANTASIA, J. E. Bisphosphonates-what the dentist needs to know: practical considerations. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 67, supl., p. 53-60, 2009.

FERNÁNDEZ, N. P.; FRESCO, R. E.; URIZAR, J. M. A. Bisphosphonates and oral Pathology I. General and preventive aspects. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 11, n. 5, p. 396-400, 2006.

FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of Action. **Endocr Rev**, v. 19, n. 1, p. 80-100, 1998.

_____. Can bisphosphonates be given to patients with fractures? **JBMR**, v. 16, n. 3, p. 437-440, 2001.

HENRY, D. H.; et al: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 9, p. 1125-32, 2011.

LANDESBERG, R; COSIN, M; CREMERS, S; WOO; KOUSTENI, S.; SINHA, S.

Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 66, n. 5, p. 839-47, 2008.

LIN J. H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. **Bone**, v. 18, n. 2, p. 75-85, 1996.

_____; RUSSEL, G.; GERTZ, B. Pharmacokinetics of alendronate: an overview. **Int J Clin Pract Suppl**, v. 101, p. 18-26, 1999.

MAAHS, P. M.; AZAMBUJA, A. A.; CAMPOS, M. M.; SALUM, F. G.; CHERUBINI, K. Association between bisphosphonates use and osteonecrosis of the Jaws. Study in Rats. **Dentistry-Post Graduate**, Pontifical catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, p.89, 2008.

MARX, R. E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the Jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J Oral maxillofac Surg**, v. 63, n. 11, p. 1567-75, 2005.

_____; CILLO Jr, J. E.; ULLOA, J. J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n. 12, p. 2397-410, 2007.

MIGLIORATTI, C. A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P. L.; SIEGEL, M. A.; WOO S. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc**, v. 136, n.12, p. 1658-68, 2005a.

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

ROELOFS, A. J.; FRANK, H. E.; RESZKA, A. A.; RUSSEL, R. G. G; ROGERS, M. Bisphosphonates: mechanisms of action. In: **Principles of bone biology**, v. 2., n. 3, p.1737-1767, 2008.

RUGGIERO, S.; MEHROTRA, B.; ROSENBERG, T. J.; ENGROFF, S. L.; Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 62, n. 5, p. 527-34, 2004.

_____; GRALOW, J.; MARX, R. E.; HOFF, A. O.; SCHUBERT, M. M.; HURYN, J. M. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with Cancer. **J Oncol Pract**, v. 2, n. 1, p. 7-14 2006.

_____. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the Jaw-2014 update. **J Oral Maxillofac Sure**, v. 72, n. 10, p. 1938-56, 2014.

RUSSEL, R. G. G.; WATTS, N. B.; EBETINO, F. H.; ROGERS, M. j. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. **Osteoporos Int**, v. 19, n. 6, p. 733- 59, 2008.

SAHNI, M; GUENTER, H. L.; COLLIN, P; MARTINS, T. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. **J Clin Invest**, v. 91, n. 5, p. 2004-11, 1993.

SHIMURA, K.; et al. Hiperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. **Int J Hematol**, v. 84, n. 4, p. 343-5, 2006.

VESCOVI, P.; et al. Nd: YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. **Photomed Laser Surg**, v. 26, n. 1, p. 37-46, 2008.

ZERVAS, K; et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. **BR J Haematol**, v. 134, n. 6, p. 620-3, 2006.