

REVISÃO INTEGRATIVA

OSTEONECROSE ASSOCIADA A BISFOSFONATOS EM EXODONTIAS

OSTEONECROSIS ASSOCIATED WITH BISPHOSPHONATES IN EXTRACTIONS

Daíse Cristiane Caetano Marques*; **Thiago Moreira Gonçalves Araujo²**

1. Graduanda em Odontologia. Centro Universitário de Belo Horizonte, 2023. Belo Horizonte, MG
e-mail:marquesdaise2@gmail.com.
2. Professor Orientador. Centro Universitário de Belo Horizonte, 2023. Belo Horizonte, MG
e-mail:tmgaraujo@yahoo.com.br

* autor para correspondência: Daíse Marques: marquesdaise2@gmail.com

RESUMO: A osteonecrose é uma patologia caracterizada pela morte do tecido ósseo por falta de irrigação sanguínea, que leva a um processo de necrose do osso no local. Essa condição pode ser causada principalmente pelo uso de medicamentos bisfosfonatos, empregados amplamente em pacientes com doenças osteo degenerativas. O objetivo deste artigo é compreender sobre o processo de osteonecrose maxilo-mandibular associada a bisfosfonatos após a exodontia, visando conhecer suas principais causas, mecanismo de ação, diagnóstico e tratamento. Para isso, realizou-se uma revisão integrativa a partir de pesquisas em bases de dados eletrônicas Portal Periódicos CAPES, PubMed e SciELO, onde foram selecionados artigos datados entre 2003 e 2023. O cirurgião dentista precisa constantemente estar atualizado quanto aos riscos de subdiagnósticos da Osteonecrose Maxilo-mandibular. A comunicação direta com a medicina, e a abordagem multidisciplinar, também é de extrema importância para se estabelecer um tratamento preventivo. Apesar de sua porcentagem ser relativamente baixa, a ocorrência da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos pode ser severa e causar vários danos ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Osteonecrose, bisfosfanatos, exodontias.

ABSTRACT: Osteonecrosis is a pathology characterized by the death of bone tissue due to lack of blood supply, which leads to a process of bone necrosis at the site. This condition can be caused mainly by the use of bisphosphonate medications, widely used in patients with osteodegenerative diseases. The objective of this article is to understand the process of maxillomandibular osteonecrosis associated with bisphosphonates after tooth extraction, aiming to understand its main causes, mechanism of action, diagnosis and treatment. To this end, an integrative review was carried out based on searches in electronic databases Portal Periódicos CAPES, PubMed and SciELO, where articles dated between 2003 and 2023 were selected. The dental surgeon needs to constantly be updated regarding the risks of subdiagnosis of Osteonecrosis Maxillomandibular. Direct communication with medicine, and a multidisciplinary approach, is also extremely important to establish preventive treatment. Although its percentage is relatively low, the occurrence of osteonecrosis associated with the use of bisphosphonates can be severe and cause various harm to the patient.

KEYWORDS: Osteonecrosis, bisphosphonates, extraction.

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose é uma patologia caracterizada pela morte do tecido ósseo por falta de irrigação sanguínea, que leva a um processo de necrose do osso no local. Essa condição pode ser causada principalmente pelo uso de medicamentos bisfosfonatos (BF's), empregados amplamente em pacientes com doenças osteo degenerativas. Podendo acometer o osso mandíbula e maxila, a osteonecrose maxilo-mandibular (OMM) é considerada uma doença relativamente nova, sendo descrita primeiramente por Marx em 2003 (MARX, 2003).

A classe de medicamentos bisfosfonatos é utilizada para tratar distúrbios ósseos. Análogos do pirofosfato, inibem a mineralização óssea reduzindo a renovação celular inibindo o recrutamento e promovendo o suicídio celular dos osteoclastos (RANG, DALE, RITTER e GARDNER, 2011) Os bisfosfonatos são antirreabsortivos, que agem na homeostase óssea, tiveram sua síntese primária em 1865 na Alemanha (FLEISCH,2002).

A OMM, mesmo sendo considerada uma doença nova, é de grande interesse para a área odontológica e o cirurgião dentista (CD) precisa estar apto para atuar tanto no tratamento, mas também na prevenção e diagnóstico precoce (RIBEIRO *et al*, 2018). O Processo de reparação do alvéolo é constituído por uma sequência de eventos e etapas, que irão formar o tecido ósseo e preencher a cavidade formada após a realização de uma exodontia, mantendo a homeostase mineral desse organismo, sendo então um fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose maxilo-mandibular em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos (YAMAMOTO, 2010).

A motivação para este trabalho surgiu através da seguinte pergunta: “qual a principal causa e o mecanismo da osteonecrose de maxila e mandíbula após exodontias?”

Para responder este questionamento, é necessário conhecer o que é a osteonecrose, quais são as principais causas do surgimento desta patologia após exodontias, bem como o mecanismo de formação deste acometimento. Posteriormente, é necessário compreender também de forma generalizada, a importância de o cirurgião dentista realizar a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento correto.

Compreender a osteonecrose como uma lesão oral que pode acometer tanto a mandíbula quanto a maxila comprometendo essas estruturas com a exposição óssea se faz extremamente necessário pois é considerado uma intercorrência odontológica, pois, além de acometer a cavidade oral, uma de suas causas pode ser decorrente de uma exodontia.

A importância desse estudo se dá pela oportunidade de discussão de problemáticas relevantes associadas ao procedimento de exodontias em pacientes em uso de medicamentos bisfosfonatos, fazendo com que fique cada vez mais claro e exposto os riscos atribuídos a esta medicação e a incidência de osteonecrose em pacientes em tratamento com esta classe de fármacos.

Ainda hoje, em 2023, os cirurgiões dentistas têm receio quando se deparam com pacientes em tratamento com fármacos antirreabsortivos, pois tornou-se um tabu na odontologia que um dos efeitos colaterais de certos agentes inibidores é a osteonecrose maxilo-mandibular. Com a intenção de chamar atenção para o tema, o trabalho possui intuito de guiar os profissionais odontólogos na tomada de decisão clínica frente a esses pacientes e expor a possibilidade de intercorrências e os meios para prevenção, diagnóstico e tratamento correto.

O objetivo geral deste trabalho visa compreender o processo de osteonecrose maxilo-mandibular associada a bisfosfonatos após a exodontia, visando conhecer suas

principais causas, mecanismo de ação, diagnóstico e tratamento.

Os objetivos específicos desta revisão integrativa são:

- Compreender a patologia da Osteonecrose, principais causas e processos de formação.
- Compreender a associação da ocorrência da osteonecrose em maxila e mandíbula pelo uso de medicamentos bisfosfonatos e seu mecanismo de ação.
- Compreender a importância da atuação do cirurgião dentistas na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento da osteonecrose em maxila e mandíbula.

2 . METODOLOGIA

Essa revisão integrativa foi conduzida por buscas nas bases de dados eletrônicas Portal Periódicos CAPES, PubMed e SciELO. Adicionalmente, as pesquisas foram realizadas no site do Ministério da Saúde. Para as buscas, foram utilizados os seguintes descritores no idioma português: “Osteonecrose”, “Bisfosfonatos” e “exodontia”. Foram considerados como critério de inclusão as referências que abordaram temas relevantes para a pesquisa e publicações na língua portuguesa e excluídos os estudos que não possuem relevância com a temática proposta e que não estão dentro do limite cronológico de 2003 até 2023. Esta data inicial foi baseada na primeira publicação da ocorrência de osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos. Relatos de casos não foram incluídos na busca, porém tiveram como objetivo fornecer informações adicionais através da referência bibliográfica, o que permitiu uma busca manual guiada.

3 . RESULTADOS

Foram encontrados 119 artigos correlacionados com o tema pesquisado, desses, 43 foram excluídos por abrangerem o tema muito amplo e 10 estudos de caso foram excluídos. Ao final 66 artigos contemplavam os todas as palavras chaves da revisão. Nenhum artigo foi excluído pelo ano de sua publicação, pois até mesmo

os mais antigos apresentavam informações importantes e necessárias que contribuíram para esse estudo, 27 artigos foram excluídos pois apresentaram as mesmas informações, já estudadas e avaliadas. No total 39 artigos foram utilizados para o desenvolvimento desta Revisão Integrativa.

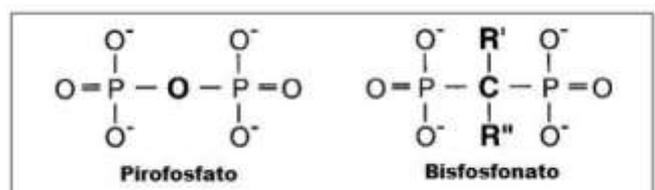
4 . DISCUSSÃO

4.1 BISFOSFONATOS

Os medicamentos da classe bisfosfonatos são empregados desde os anos 1960 no tratamento de doenças do metabolismo ósseo. Esses fármacos antirreabsortivos são análogos ao pirofosfato, regulador endógeno de mineralização óssea (RUSSEL *et al.* 1970). Com seu amplo espectro, podem ser administrados por via oral ou por via intravenosa, mas foram primariamente utilizados na indústria têxtil, de fertilizantes e também como agentes corrosivos (FLEISCH, 1998).

Os bisfosfonatos análogos dos pirofosfatos, são compostos por um esqueleto fósforo-carbono-fósforo (P-C-P) e seu nome é determinado pelos dois grupos fosfonatos que estão ligados covalentemente ao carbono. As duas cadeias laterais (FIG.1) determinam as propriedades cinética, químicas, potência e o mecanismo de ação (FLEISCH, 1998).

Figura 1- Estrutura química do pirofosfato e bisfosfonato



Fonte: FLEISCH (1998, p. 81)

Essa estrutura torna capaz os bisfosfonatos terem afinidade pelo Ca²⁺ e conseqüentemente à superfície mineral óssea, porém o pirofosfato tem poucas

aplicações em decorrência da sua degradação metabólica acelerada, pelas duas vias de administração. Fez-se necessário então a descoberta de uma estrutura química análoga que fosse tivesse características físico-químicas parecidas, mas que não sofresse essa rápida degradação. A potência e atividade farmacológica dos BF's são definidos pelos grupos R²/R'' e a afinidade pelo tecido ósseo é definido pelos grupos R¹/R', que justifica as diferentes posologias e aplicações clínicas desses fármacos (NONATO, 2022).

O tecido ósseo contém três tipos de células: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os primeiros formam os ossos depositando material proteico na matriz, o segundo é responsável pela reabsorção óssea e o terceiro tipo de célula estão envolvidos na homeostase do cálcio. Em nível celular os BF's vão atuar no recrutamento dos osteoclastos, fazendo com que eles não atuem sobre o tecido ósseo (FLEISCH, 1998).

Em decorrência da sua afinidade pela hidroxiapatita do osso e também por serem pouco lipofílicos são fracamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, após sua administração, os BF's são rapidamente retirados da circulação sistêmica/local, e se aderem no tecido ósseo e estudos demonstram que os bisfosfonatos inibem a precipitação do fosfato de cálcio, inibem a agregação de cristais de hidroxiapatita e inibem a sua dissolução. De acordo com o seu mecanismo de ação os BF's são divididos em dois grupos: sem ou com nitrogênio na sua composição, aminados ou não aminados. (RUSSEL., *et al*, 2008).

A pesar do seu mecanismo de ação não ser claramente elucidado, sabe-se que os bisfosfonatos atuam de maneira dose-dependente ao reduzir a reabsorção óssea, inibindo o recrutamento e promovendo a apoptose de osteoclastos, além da inibição de

liberação de fatores de crescimento como TGF- β e IGF-I, porém estimulando a atividade de osteoblastos (BROZOSKI, 2012).

Constam hoje registrados no RENAME (relação nacional de medicamentos os seguintes medicamentos: ALENDRONATO, RISEDRONATO e PAMIDRONATO (BRASIL, 2022). Os BF's estão entre os 90 medicamentos mais prescritos no mundo e a sua prescrição é utilizada para tratar e prevenir doenças ósseas e proporcionando aos usuários melhora na qualidade de vida com relação a dor (BARIN., 2016; SILVA *et al.*, 2017).

De acordo com Sales e Conceição (2020p. 100).

Os bisfosfonatos vêm sendo utilizados desde 1960 para o tratamento de doenças esqueléticas como: osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e em casos de metástase óssea provocadas por câncer de mama, próstata e pulmão^{1,2}. Representam medicamentos similares ao ácido pirofosfórico, que no organismo encontra-se como pirofosfato que determinam a adesão á hidroxiapatta, agindo como inibidor natural da reabsorção óssea^{3,4}. Esses fármacos agem ligando-se aos cristais de hidroxiapatta e depositam-se na matriz óssea mineralizada por vários anos^{4,5}. Possuem capacidade de impedir a diferenciação e a atividade osteoclástica promovendo apoptose e assim evitando a perda de massa óssea, além de conter a característica antiangiogênica.

Os BF's são depositados na matriz óssea em condições de pH ácido. Dentro da cavidade oral, é comum que ambientes ácidos sejam encontrados, principalmente em pacientes que apresentam periodontite, lesões cariosas extensas com envolvimento pulpar e também em procedimentos cirúrgicos como exodontias e implantes (CARVALHO *et al.*, 2018).

4.2 OSTEONECROSE

Primariamente relatada por Marx, em 2003, a Osteonecrose por uso de medicamentos é uma patologia que causa graves lesões ao osso maxilomandibular. Marx, associou a doença ao uso do medicamento bisfosfonatos (MARX, 2003), porém posteriormente, essa condição foi observada com um crescente aumento em casos de pacientes em uso de outras medicações antirreabsortivas e antiangiogênicos (RUGGIERO *et al.*, 2014), fazendo com que a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) recomenda-se a mudança da nomenclatura Osteonecrose por uso de bisfosfonatos para osteonecrose por uso de medicamentos (AGHALOO, FELSENFELD, TETRADIS, 2010).

Os sintomas comuns da osteonecrose envolvem dor, edemas, eritemas, supuração e perda de dentes. Podendo ser assintomática por um longo período, pode apresentar sintomatologias após um período de tempo, principalmente em decorrências de inflamações nos tecidos moles. Além de ulcerações teciduais e formações de fístula, em alguns casos pode ocorrer comprometimento da função nervosa (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Radiografias de osteonecrose maxilomandibular induzida por BF's podem conter alterações de radiolucências ou radiopacidade, ou até mesmo não apresentar alteração. Pacientes com esta patologia revelam em radiografias panorâmicas áreas com esclerose, fraturas patológicas e áreas sugestivas de necrose por apresentar na região dos molares radiopacidade irregular (ANDRADE, 2021).

Alguns fatores de riscos podem estar associados a osteonecrose maxilomandibular como por exemplo a potência do bisfosfonatos, se são nitrogenados ou não, a via de administração, posologia e principalmente o tempo de uso. Estudos demonstram que pacientes que

desenvolveram osteonecrose tomaram o medicamento bisfosfonato por mais de 3 anos a maioria dos casos evoluíram nos pacientes que foram expostos por 5 anos (SILVA e RODRIGUES, 2019).

Nota-se também que a uma predileção de áreas, sendo a mandíbula mais acometida do que a maxila. Isso ocorre pois os ossos da maxila estão mais próximos do exterior, ligados apenas pelo ligamento periodontal e um tecido conjuntivo periodontal, portanto infere-se que as fontes de disseminação de infecções odontogênicas seja facilitadora, além do fato que a densidade óssea da mandíbula é maior, o que poderia inferir nas condições de microcirculação (RAO *et al.*, 2017).

Estudos sugerem fortemente a relação de fator de risco entre exodontias e osteonecrose maxilomandibular, isto porque o osso hipovascularizado se torna incapaz de obter reparação e remodelação óssea após traumas ou procedimentos cirúrgicos como uma extração dentária. Como os BF's dificultam a reabsorção óssea, após uma extração dentária, o sequestro do osso necrótico por ser uma etapa importante do processo de cicatrização fortalece a ideia de que o uso desses medicamentos desempenha um grande papel na patogênese da osteonecrose (ABTAHI *et al.*, 2012).

Para o tratamento da osteonecrose maxilomandibular não se tem estabelecido um tratamento preconizado, mas sim um principal objetivo que é o controle da infecção e da necrose do osso, e também da dor. O controle das doenças periodontais, garantindo uma boa higiene oral com enxaguantes bucais antibacterianos e terapia antibiótica sistêmica, também fazem parte da estratégia de tratamento proposta onde não há evolução da doença ou quando não há probabilidade de descontinuação do uso dos medicamentos (NICOLATOU-GALITIS *et al.*, 2019).

De acordo com Carvalho *et al.*, que descreveu no Quadro 1 as opções de tratamento em vista do estágio de doença necrótica do osso do paciente, a AAOMS preconiza:

Quadro 1: Estadiamento e tratamento da osteonecrose maxilomandibular

Estágio	Tratamento
Em risco Pacientes assintomáticos, sem osso necrótico aparente, que foram tratados com antirresorptivos (IV ou oral) ou antiangiogênicos	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum tratamento indicado Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos)
Estágio 0 Pacientes sem evidência de exposição óssea, sintomas inespecíficos, alterações radiográficas. Sintomas: odontalgia sem causa dentária aparente, dor óssea no maxilar que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular (ATM), dor do seio maxilar (que pode ser associado com inflamação e espessamento da parede do seio maxilar), função neurossensorial alterada. Achados clínicos: alterações do trabeculado ósseo padrão e sem osso em cavidades de extração, na radiografia é observado regiões de osteonecrose envolvendo o osso circundante, espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição de espaço do ligamento periodontal). Estes achados inespecíficos podem ocorrer em pacientes com história de osteonecrose nas fases 1,2,3 ou que tenham nenhuma evidência de osso exposto	<ul style="list-style-type: none"> Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos) Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos Antibióticos a base penicilina Fenoximetilpenicilina potássica (meracilina, Pen-Ve-Oral Penicilina-V) – 500mg. 6/6 horas Amoxicilina (Amoxil, Amoxicilina) – 500mg, 8/8 horas
Estágio 1 Osso necrótico exposto ou fistulas que podem ser sondadas até o osso, em pacientes que são assintomáticos e sem	<ul style="list-style-type: none"> Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos) Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana: gluconato de

evidência de infecção. Estes pacientes podem apresentar resultados radiográficos como relatado no estágio 0.	<ul style="list-style-type: none"> clorexidina 0,12% (Periogard) – 2 ou 3 vezes ao dia. Acompanhamento clínico trimestral Proteção do osso exposto ao trauma mastigatório Próteses devem ser revistas e redesenhadas Analgésicos Revisão das indicações de terapia continuada com BPs
Estágio 2 Osso necrótico e exposto ou fistula que podem ser sondadas até o osso, associados com infecção, evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta. Mobilidade dental (sem relação com problema periodontal crônico), fistulas periapicais ou periodontais sem associação com necrose pulpar, cárie, traumas ou restaurações. Na radiografia é observado perda óssea ou reabsorção sem relação com a doença periodontal crônica. Podem também ter o aspecto radiográfico relatado no estágio 0.	<ul style="list-style-type: none"> Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana: Gluconato de Clorexidina 0,12% (Periogard) – 3 vezes ao dia. Analgésicos Irrigar local com Clorexidina a cada 72 horas por 4 semanas ou PVPI (iodo). Antibióticos a base de penicilina: Fenoximetilpenicilina potássica (meracilina, Pen-Ve-Oral, Penicilin-V) – 500mg, 6/6 horas Amoxicilina (Amoxil, Amoxicilina) – 500mg, 8/8 horas Amoxicilina + ácido clavulânico (clavulin) – 500mg + 125mg, 8/8 horas. Clindamicina (clindacin, Dalacin C) – 300mg. 12/12horas Associação com Metronidazol (Flagl) – 500mg, 8/8 horas Debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e para controlar a infecção
Estágio 3 Osso necrótico exposto ou fistulas que podem ser sondadas até o osso em pacientes com infecção e dor, e com pelo menos um dos achados clínicos seguintes: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila), resultando em fraturas patológicas, fistula extraoral, oroantral ou comunicação nasal ou osteólise estendendo - se	<ul style="list-style-type: none"> Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana Antibióticos a base de penicilina Analgésicos Debridamento cirúrgico ou ressecção.

até a borda inferior da mandíbula ou o assoalho do seio.	
--	--

Fonte: adaptado CARVALHO, DUARTE, IGUEIREDO, ORTEGA (2018).

O tratamento dos pacientes que apresentam osteonecrose associada ao uso de BF's tem inúmeras abordagens, dentre elas, a literatura inclui bochechos diárias com enxaguantes bucais antimicrobianos, terapia antimicrobiana, e também desbridamento cirúrgico. Abordagens mais radicais também são descritas como ressecções e reconstruções em casos mais graves, quando há por exemplo fratura, fístulas e/ou osteólises de causa patológica (LOPES, 2009).

De acordo com as taxas de insucesso na terapia conservadora, suas limitações e desvantagens, os cirurgiões dentistas têm demonstrado interesse na terapêutica cirúrgica com desbridamento. A remoção do osso necrosado mostrou uma boa resposta e resultados clínicos satisfatórios e positivos no reparo tecidual. Além da vantajosa resposta, o tratamento cirúrgico apresenta maior agilidade e resolutividade em vista do tratamento conservador, garantindo uma ótima cicatrização do rebordo alveolar (CALDAS, 2009).

4.3 ABORDAGEM ODONTOLÓGICA

O cirurgião dentista precisa constantemente estar atualizado quanto aos riscos de subdiagnósticos da OMM. A comunicação direta com a medicina, e a abordagem multidisciplinar, também é de extrema importância para se estabelecer um tratamento preventivo para a osteonecrose maxilomandibular. Apesar de sua porcentagem ser relativamente baixa, a ocorrência da ONM associada ao uso de bisfosfonatos pode ser severa e causar vários danos ao paciente (SALES e CONCEIÇÃO, 2020).

Mesmo que não se encontre estabelecido na literatura um protocolo terapêutico baseado em evidências, o profissional que se depara com pacientes em uso de bisfosfonatos deve saber que existem algumas recomendações que se fazem necessárias, como: informar ao paciente sobre o cuidado e higiene oral necessária e informar a probabilidade do surgimento de qualquer problema oral que possam ser decorrentes. Faz-se extremamente necessário a avaliação dentária antes do paciente ser submetido ao uso dessa classe de medicamento, principalmente para que se adeque o meio bucal e elimine-se focos possíveis de infecção. O cirurgião dentista também deverá avaliar se há necessidade de realização de exodontias antes do início do tratamento e, em casos que o paciente já é usuário de BF's, é indicado que em acordo com a medicina seja realizado um plano de tratamento, levando a possibilidade e/ou necessidade da suspensão medicamentosa (SOUZA *et al.*, 2018).

Pacientes desdentados devem ser criteriosamente examinados quando fazem uso de próteses dentárias totais, para que se faça uma conferência da adaptação e ajuste, avaliação da cavidade bucal e reorientações firmes sobre boa higiene oral (RINCÓN *et al.*, 2007). Segundo a AAOMS é protocolo que o paciente em uso de bisfosfonatos, realize consultas odontológicas no mínimo uma vez ao ano, para que ocorra monitoramentos da saúde oral e tratamentos de lesões cariosas e /ou doenças periodontais em fases iniciais. Recomenda-se também que sejam evitadas exodontias e que se realizem preferencialmente obturações e tratamento endodôntico. A profilaxia e controle da doença periodontal se faz imprescindível a fim de se evitar exodontias futuras (SOUZA *et al.*, 2018).

Quando o paciente tiver a necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos, o CD pode optar por realizar exames laboratoriais de marcadores específicos como Telopectídeo-C Terminal ou

colágeno tipo I (CTX), que são liberados durante remodelação e renovação óssea e optar pela solicitação da interrupção do uso de bisfosfonatos, de dois a três meses antes, para que ocorra uma cicatrização mais efetiva. De qualquer forma, se faz necessário que seja uma decisão tomada em conjunto tanto com o profissional médico tanto quanto o paciente, para que todos estejam cientes dos riscos e dos benefícios da opção preventiva e terapêutica (SALES e CONCEIÇÃO, 2020) (COELHO, GOMES e FERNANDES, 2010).

5. CONCLUSÃO

Os bisfosfonatos são aplicados no tratamento de doenças que afetam principalmente o metabolismo ósseo, como a osteoporose. O mecanismo de ação deste medicamento permite uma melhoria significativa na vida dos pacientes com estas doenças sistêmicas. Com base nos dados obtidos neste estudo, concluiu-se que existe um impacto significativo na ocorrência de osteonecrose dos maxilares associada a estes medicamentos. Esta revisão permitiu compreender como a osteonecrose pode afetar a qualidade de vida do paciente e como é importante que o cirurgião-dentista se informe sobre esse tema para fazer um diagnóstico precoce e preciso. Os pacientes que necessitam fazer uso desses medicamentos devem passar por uma consulta odontológica minuciosa antes de iniciar o tratamento. Ainda há muita divergência sobre se as extrações dentárias devem ser realizadas durante ou após o uso desses medicamentos. O tratamento proposto dependerá de cada caso. A prevenção será sempre a melhor forma de gerir esta complicação e a comunicação entre o médico do paciente e o cirurgião dentista é essencial nestes casos. Consequentemente, novas pesquisas deverão ser realizadas sobre o tema do estudo, permitindo o desenvolvimento de estratégias diagnósticas, tratamentos e técnicos para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

ABTAHI J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed. No primary necrosis in unexposed bone. *J Oral Pathol Med.* 2012;

AGHALOO TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68

ANDRADE, P. Osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de bisfosfonatos. <https://www.sanarsaude.com/portal/carreiras/artigos-noticias/colunista-odontologiaosteonecrose-dos-maxilares-induzida-pelo-uso-de-bifosfonatos>. Acesso em abril de 2023.

BARIN, Luisa Machado et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 28, n. 2, p. 126-134, 2016.

BROZOSKI, M. A. et al.. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 52, n. 2, p. 265–270, mar. 2012.

CALDAS JC, Pontes JRM, Antunes HS. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico. *Ver Bras Cancerol* 2009;

CARVALHO, L.N.V.; DUARTE, N.T; FIGUEIREDO, M.A.; ORTEGA, K.L. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES odontol.* [online]. 2018, vol.31, n.2, pp.48-63.

COELHO AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos. Parte II: Linhas de orientação na consulta de medicina dentária. *SPEMD.*2010;51(3):185-190.

FERNANDES C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Química Novavol.* 28 (2), 274-280, 2005

FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews*, v. 19, n.1, p.80-100,1998

FLEISCH, H. 2002. Desenvolvimento dos bisfosfonatos. *Breast Cancer.*

FLORES JA, Flores FW, Diesel PG, Trevisan RF, Guarda VS. Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos: um nono desafio para a odontologia. *Conhecimento e sociedade.*2016;1(1):154-166.

LOPES I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos: uma patologia secundária grave. *Arqui Med* 2009;

MARX RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.

Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022. p. 61

NICOLATOU-GALITIS, O, SCHIØDT, M, MENDES, R A, RIPAMONTI, C, HOPE, S, DRUDGE-COATES, L, NIEPEL, D, WYNGAERT, T van Den. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology*,

NONATO, K. de O. .; SANCHES, T. W. P. .; AVIZ, F. G. T. de .; COSTA, M. A. .; CERQUEIRA, A. E. N. .; PORTILHO, F. M. .; TAVARES, L. da C. . A osteonecrose mandibular medicamentosa associada a exodontia: Revisão de literatura. **E-Acadêmica**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. e3433318, 2022. DOI:10.52076/eacad-v3i3.318. Disponível em: <https://eacademica.org/eacademica/article/view/318>. Acesso em: 16 abr. 2023.

OLIVEIRA C, BRIZENO L, DE SOUSA F, MOTA M, ALVES A. Osteonecrose da mandíbula induzido pelo ativador do receptor do ligante B do fator nuclear kappa (Denosumab) - Análise. *Med Oral Patol Oral e Cir Bucal.* 2016; 21

RANG HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

RAO, N.J.; WANG, J.Y.; YU, R.Q.; LEUNG, Y.Y.; ZHENG, L.W. Papel das doenças periapicais em Osteonecrose das Mandíbulas Relacionada a Medicamentos. *Biomed Res Int.* 2017;

RIBEIRO, Guilherme H., CHRUN, Emanuely S., DUTRA, Kamile L., DANIEL, Filipe I., GRANDO, Liliane J. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology*, [S.L.], v. 84, n. 1, p. 102-108, jan. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>.

RUGGIERO SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on

medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72

RUSSELL RG, Bisaz S, Fleisch H, Currey HL, Rubinstein HM, Dietz AA, Boussina I, Micheli A, Fallet G. Inorganic pyrophosphate in plasma, urine, and synovial fluid of patients with pyrophosphate arthropathy (chondrocalcinosis or pseudogout). *Lancet.* 1970 Oct 31;2(7679):899-902. doi: 10.1016/s0140-6736(70)92070-2. PMID: 4097282

RUSSELL, R. G. G., Watts, N. B., Ebetino, F. H., & Rogers, M. J. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international*, 19, 733-759.

SALES, K.O.; CONCEIÇÃO, L.S. A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: Uma revisão de literatura. *J Business Techn.* 2020;14

SILVA. C.E.X.S.R., RODRIGUEZ A.C. Osteonecrose dos maxilares. In: Kignel: Estomatologia bases do diagnóstico para o clínico geral. 1ª edição. São Paulo: Santos; 2019.

SILVA, Diego Tosta et al. Tratamento da osteonecrose induzida por uso crônico de bifosfonatos com auxílio de protótipo tridimensional: relato de caso clínico. **Rev. Odontol. Araçatuba (Impr.)**, p. 9-13, 2017.

SOUSA AS, Almeida VP, Taira J, Savedra LF, Rodrigues IV, Giro G. Protocolo de atendimento odontológico de pacientes em tratamento com bisfosfonatos. *Rev Saúde.*2018;

YAMAMOTO, Fernanda Paula. Estudo da presença de osteonecrose na mandíbula após exodontia de molares em ratos tratados com alendronato de sódio. 2010. Tese (Doutorado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. doi:10.11606/T.23.2010.tde_09112010-111814. Acesso em: 2023-04-16