



Artigo de Revisão

OSTEONECROSE EM MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS: FARMACOLOGIA E CONDUTAS CLÍNICAS.

BISPHOSPHONATES-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAW: PHARMACOLOGY AND CLINICAL PROCEDURES.

Resumo

Candice Belchior Duplat¹
Denis Damião Costa¹
Antônio Fernando Pereira Falcão¹

¹ Universidade Federal da Bahia.
Salvador – Bahia - Brasil

E-mail:
denisdont@hotmail.com

Osteonecrose de maxilares é uma condição consequente de uma grande variedade de fatores locais e sistêmicos que comprometem o fluxo sanguíneo ósseo. Bisfosfonatos são uma classe de compostos largamente usada para o tratamento de distúrbios do metabolismo ósseo, incluindo metástase óssea e osteoporose. A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos é uma nova complicação, publicada pela primeira vez em 2003, que pode ser definida como um desenvolvimento inesperado de necrose na cavidade oral de pacientes que receberam bisfosfonato sem antecedentes de radioterapia de cabeça e pescoço. Radiograficamente observa-se zonas de radiolucência ou osso esclerótico e, em alguns casos, há atraso ou ausência de remodelamento ósseo após extração, com persistência da cavidade alveolar. O tratamento varia de acordo com o estágio da condição, indo desde a administração de clorexidina a 0,12% e antibióticos até a utilização de laser, câmara hiperbárica, debridamento cirúrgico ou ressecção. É importante promover maior comunicação entre médicos e dentistas para garantir atenção odontológica durante a terapia com bisfosfonatos, corrigindo condições patológicas, estabilizando a saúde bucal e prevenindo complicações, como a osteonecrose induzida por esta medicação..

Palavras-chave: Doenças Ósseas; Osteonecrose; Osteonecrose da Arcada Ósseo-Dentária Associada a Bisfosfonatos.

Abstract

Osteonecrosis of the jaw is a consequent condition of a variety of local and systemic factors that compromises the bone blood flow. Bisphosphonates are a class of compounds widely used for the treatment of disorders of bone metabolism, such as bone metastasis and osteoporosis. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw is a new complication, published for the first time at 2003, and can be defined as an unexpected necrosis development on the oral cavity in patients who received bisphosphonates and were not being treated with head and neck radiotherapy. Radiographies show radiolucent zones or sclerotic bone and, in some cases, show areas with delayed or absent bone remodeling after extraction, remain the socket cavity. The treatment can be done in accordance with the condition stage, since management of 0,12% chlorhexidine and antibiotics until laser utilization, hyperbaric oxygen, surgical debridement and resection. It is important to promote more communication between physicians and dentists to guarantee dental attention during the

bisphosphonate administration, establishing oral health and preventing complications, such as osteonecrosis induced by this medication.

Key words: Bone Diseases; Osteonecrosis; Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw.

Introdução

Bisfosfonatos são uma classe de drogas largamente usada para o tratamento de doenças envolvendo distúrbios ósseos, como osteoporose, doença de Paget e osteólise associada à metástase óssea. Este agente inibe a reabsorção óssea através de interações com os osteoclastos, que são células responsáveis por mediar este processo absorptivo¹⁻³.

Osteonecrose de maxilares é uma condição consequente de uma grande variedade de fatores locais e sistêmicos que comprometem o fluxo sanguíneo ósseo. Dentre estes fatores, destacam-se as hemoglobinopatias, defeitos nos sistemas trombolítico e fibrinolítico, alcoolismo, lúpus eritematoso sistêmico e corticosteróides. Recentemente, os bisfosfonatos têm sido associados ao aumento da incidência das osteonecroses de maxilares².

A osteonecrose em maxilares induzida por bisfosfonatos pode ser definida como um desenvolvimento inesperado de necrose em cavidade oral, que não cicatriza em menos de oito semanas, em pacientes que recebem ou receberam administração sistêmica de bisfosfonatos, mas que não receberam radioterapia de cabeça e pescoço. Esta condição é caracterizada pela necrose avascular do osso da cavidade oral e é comumente associada a um aumento local de volume e liberação de material purulento. Além disso, é uma condição que pode aparecer espontaneamente ou após um procedimento odontológico¹.

O primeiro relato em literatura da necrose em mandíbula e maxila em pacientes que receberam aminobisfosfonato foi publicado em 2003⁴. Desde então, diversos outros casos foram publicados. A verdadeira incidência da osteonecrose induzida por bisfosfonatos ainda não é conhecida, pois o número de pacientes que recebem esta droga é desconhecido e muitos casos de osteonecrose não são notificados⁵. Acredita-se que a osteonecrose de maxilares induzida por bisfosfonatos é uma complicação que ocorre entre 1% a 10% dos pacientes que fazem uso do medicamento⁶.

Devido à grande necessidade atual em estabelecer bases de conhecimento sobre o assunto, esta revisão buscou artigos recentemente publicados em periódicos, com o objetivo de discutir os fundamentos biológicos, apresentação clínica e estratégias de prevenção e tratamento desta eventual relação entre a utilização de bisfosfonatos e o desenvolvimento de osteonecrose em maxilares.

Métodos

O presente estudo foi construído através de levantamento de dados pertinentes ao tema e está embasado na revista da literatura. Foram realizadas

pesquisas bibliográficas por meio de artigos, revistas, periódicos ou manuscritos disponíveis no acervo da biblioteca da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia (FOUFBA) e nas bases de dados Pubmed, Bireme e Scielo. Para confecção do manuscrito foram consultados e utilizados artigos originais, relatos de casos, revisões de literatura tanto nacionais quanto internacionais.

Discussão

Os bisfosfonatos são uma classe de compostos largamente utilizada para o tratamento de distúrbios de metabolismo ósseo, como a Doença de Paget, osteoporose, mieloma múltiplo, hipercalemia associada à malignidade e metástase óssea^{1, 5, 7}. Os bisfosfonatos também são administrados em pacientes que tiveram câncer de mama ou de próstata, pois estes dois tipos de câncer somados são responsáveis por 80% dos casos de metástase óssea. Inicialmente, os bisfosfonatos não-amino eram indicados para a prevenção da formação de hipertrofia óssea após cirurgia de reposicionamento de bacia, uma das mais comuns fraturas decorrentes da osteoporose. Curiosamente, os bisfosfonatos também eram conhecidos para a prevenção de formação de cálculo dental quando utilizados em pastas dentais e para a diminuição da destruição óssea na doença periodontal². Hoje, bisfosfonatos aminados são largamente utilizados principalmente para prevenir a perda óssea em mulheres saudáveis pós-menopausa². Além disso, a ação dos bisfosfonatos contra reabsorção óssea patológica tem aumentado significativamente a qualidade de vida e estendido a vida de muitos pacientes com câncer⁵.

Bisfosfonatos são análogos sintéticos dos pirofosfonatos, reguladores endógenos da mineralização óssea que são rapidamente hidrolisados no corpo humano. Ao substituir um átomo de oxigênio por um átomo de carbono na cadeia molecular do pirofosfato, transforma-se a cadeia em um bisfosfonato, que é impossível de ser hidrolisado. Os bisfosfonatos não são metabolizados no corpo, mas têm afinidade e são rapidamente ligados ao osso. Eles só podem ser removidos da matriz óssea pela capacidade de dissolução ácida, que apenas os osteoclastos possuem^{2, 5, 8}.

Este composto químico consiste de uma cadeia fosfato-carbono-fosfato e dois radicais covalentes ligados ao átomo de carbono central, chamadas de R1 e R2. Na maioria dos casos, R1 é um grupo hidroxila, o que aumenta a afinidade do bisfosfonato à hidroxiapatita presente em osso. O radical responsável pela potência da droga é o R2 e ele é responsável por distinguir dois diferentes tipos de bisfosfonatos, através da presença ou não de nitrogênio neste radical. Os aminobisfosfonatos são a nova geração desta droga e este componente amino tende a aumentar a sua potência^{1, 2, 5, 7, 9}. De acordo com a composição do radical R2, pesquisadores organizaram as formulações disponíveis no mercado de acordo com a potencialidade de cada um². O zoledronato é o mais potente bisfosfonato de uso clínico e foi recentemente aprovado para ser administrado continuamente àqueles pacientes com câncer de mama, mieloma múltiplo e hipercalemia associada à malignidade. Os bisfosfonatos de uso oral mais comum, o alendronato e o risedronato, também são potentes inibidores de osteoclastos, mas eles não são tão eficazes para o

tratamento de doenças osteolíticas malignas, sendo unicamente indicados para tratamento de osteoporose^{10, 11}.

No plano farmacocinético, cerca de vinte a cinquenta por cento da droga é eliminada pela urina sem ser previamente metabolizada. Devido à alta afinidade à hidroxiapatita óssea, a outra porção dos bisfosfonatos é rapidamente retirada do sistema circulatório e localizada na superfície mineral óssea, locais de atividade osteoclástica. A sua capacidade de deposição em osso não é limitada, mas sim acumulativa^{1, 3}. Um estudo experimental revelou que a presença de bisfosfonatos em compósitos baseados em nanocristais inibe a proliferação de osteoclastos e promove o crescimento e diferenciação de osteoblastos⁷.

O mecanismo de toxicidade do bisfosfonato em osso é comum às formulações de via oral e intravenosa, ocorrendo através da morte dos osteoclastos. Quando os osteoclastos estão em fase absorptiva e quando há acúmulo de bisfosfonato sobre a matriz óssea, os bisfosfonatos podem ser internalizados pelos osteoclastos no início da absorção óssea, culminando na inibição direta da atividade osteoclástica⁵. Isto pode resultar em um efeito tóxico direto envolvendo a desorganização do citoesqueleto, a retração osteoclástica, a condensação e a fragmentação celular, resultando em apoptose¹. Acredita-se ainda que os bisfosfonatos possuam outros mecanismos de ação. Há relatos sobre a possível inibição de proliferação dos precursores dos osteoclastos, prevenindo a sua formação¹, além de também atuar na interrupção do ciclo celular. Bisfosfonatos podem ainda inibir várias proteinases envolvidas no crescimento cancerígeno e metástase. Existe ainda a linha de estudo que acredita que os bisfosfonatos podem inibir a absorção óssea pela estimulação de osteoblastos, produzindo um fator inibitório de osteoclastos².

Os efeitos adversos dos bisfosfonatos são toxicidade renal, reações de fase aguda (febre, sinais e sintomas de gripe), distúrbios gastrointestinais e osteonecrose de maxilares, que depende de diversos outros fatores, como presença ou não de nitrogênio no radical R2, da via, dose e frequência de administração^{1, 12}. A incidência de desenvolvimento de osteonecrose de maxilares induzida por bisfosfonatos aumenta com o tempo de exposição².

Recentes estudos afirmam que a terapia com bisfosfonatos que não possuem o componente amino em sua composição possuem um menor risco de surgimento de osteonecrose associada¹. Além da composição, a via de administração, a extensão e duração à exposição ao bisfosfonato parecem se correlacionar com o risco de desenvolvimento, sugerindo que a concentração da droga em osso pode ser um dos fatores¹.

Os bisfosfonatos são administrados por duas vias. Os aminobisfosfonatos intravenosos são autorizados pela Food and Drug Administration (FDA) para contenção da proliferação de depósitos metastáticos em osso e para reduzir hipercalcemia maligna⁹. Além disso, esta droga é ocasionalmente utilizada fora de sua indicação determinada pela FDA, como para a prevenção de metástase óssea, tratamento de osteopenia ou osteoporose em pacientes que não tiveram câncer⁵. A farmacologia clínica dos bisfosfonatos intravenosos é caracterizada pela baixa absorção intestinal, mas alta seletividade óssea e depósito em osso². Quanto à administração

intravenosa, a partir da sexta dose mensal de bisfosfonatos é que os fatores de risco para a osteonecrose tornam-se mais visíveis⁵.

Já os aminobisfosfonatos por via oral são autorizados pela FDA para o tratamento de osteopenia e osteoporose. Nesta formulação, o bisfosfonato se acumula em osso muito mais lentamente e a exposição óssea parece não ocorrer até 3 anos de tratamento, porém com incidência e severidade aumentando a cada ano de uso da droga⁵. A literatura reporta que a duração mínima de exposição à droga antes do aparecimento do processo necrótico é de 12 meses, sendo que a média geral é de 30 meses¹³.

O bisfosfonato por via oral tem a biodisponibilidade abaixo de 5% e, uma vez na circulação sanguínea, desaparece rapidamente indo às regiões ósseas. Depois de depositado em osso, a meia-vida esquelética de vários bisfosfonatos varia de 3 meses a até 10 anos. Estudos evidenciaram que as drogas por via oral podem ser mais potentes que outras administradas por via intravenosa². Apesar das diferenças nítidas entre as duas formulações, acredita-se que os riscos associados à terapia intravenosa parecem ser substancialmente mais altos do que aos riscos da administração oral¹⁴. Todavia, de acordo com a literatura, a forma injetável é mais freqüentemente utilizada em razão de uma ação de 100 a 1000 vezes maior que certas formas orais para inibir a ação osteoclástica³.

Alguns estudos sugerem que os bisfosfonatos estão em alta concentração nos maxilares devido ao alto nível de suporte sanguíneo e à rápida transformação óssea nesta região, pois a cavidade oral possui uma demanda única de constante remodelamento ósseo⁹. Com isso, há a necessidade de adaptação e regulação positiva da função de osteoblastos e osteoclastos. Com a presença de bisfosfonatos na matriz óssea, há inibição irreversível dos osteoclastos dentro dos maxilares prevenindo o remodelamento ósseo, podendo aumentar a mineralização óssea e as microfraturas e diminuir algumas propriedades ósseas. Os potenciais efeitos anti-angiogênicos nos maxilares podem reduzir o fluxo sanguíneo na área, ou até uma isquemia, e a cavidade oral fica mais susceptível a infecções^{1-3, 11}. Além disso, esta propriedade antiangiogênica proporciona o uso dos bisfosfonatos como um agente antitumoral¹¹.

Os maiores fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose induzida por este medicamento ainda são incertos. Acredita-se que história de trauma, cirurgia dental ou infecção dentária influenciem o risco de desenvolvimento devido ao estímulo à transformação óssea nessas regiões, além de maloclusão, inflamação periodontal, insucesso endodôntico e abscessos¹. Relatos reportam que o evento inicializador mais comum é a extração dentária (37,8%), seguido pela periodontite (28,6%) e pela causa espontânea (25,2%)⁵. Vale ressaltar que regiões edêntulas, idade avançada e o sexo feminino são alguns dos fatores de risco, além de discrasias sanguíneas, fumo e ingestão de álcool².

Clinicamente, a osteonecrose em maxilares induzida por bisfosfonatos envolve uma área de osso avascular necrótico exposto, que falha à cicatrização mesmo após cuidados locais com ou sem antibióticos e que pode conter uma infecção secundária^{1, 5}. A osteonecrose sempre começa pelo osso alveolar, de onde pode estender-se ao bordo inferior ou ramo mandibular ou ao zigomático

ou parede do seio maxilar, ocasionando eventual aumento de volume e perda dentária. A sintomatologia dolorosa só existe quando há colonização por microorganismos, porque a exposição óssea causada pela própria necrose é de osso desenerjado e sem sintomatologia^{2, 5, 6}.

Os aspectos radiográficos revelam zonas de radioluscência, com diminuição de densidade óssea. Áreas radiopacas difusas são vistas entre áreas radiolúcidas nos casos avançados da doença. Em alguns casos, há a persistência de alvéolo dentário após extração, devido à dificuldade de remodelamento ósseo e conseqüente não-cicatrização^{11,15,16}. Histologicamente, as lesões apresentam infiltrado inflamatório polimorfo de pequenas células de aspecto fusiforme ao redor de remanescentes ósseos com necrose com aspecto de vacúolos^{16, 17}.

Deve-se realizar um bom diagnóstico diferencial desta condição. A osteonecrose induzida por bisfosfonatos é muito similar à osteoradionecrose, diferindo quanto à positiva exposição à radiação e quanto a duas características histológicas: contrariamente à osteoradionecrose, na osteonecrose induzida por bisfosfonatos há uma relativa escassez de lacunas de Howship (área de reabsorção da matriz óssea devido à atividade osteoclástica) e linhas reversas esparsas. A osteonecrose causada por esteróides são diferentes da causada por bisfosfonatos, pois no primeiro caso, não há exposição de tecido ósseo².

São largamente descritas na literatura as diferentes condutas preventivas contra a osteonecrose de maxilares induzida por bisfosfonatos. Os pacientes que irão começar o tratamento com o medicamento devem ser avaliados clínica e radiograficamente e deve-se estabelecer a saúde bucal, realizando procedimentos invasivos antes de iniciar a administração da droga. Para aqueles pacientes que estão fazendo uso do medicamento e não apresentam sinais da lesão, acompanhamento por um cirurgião-dentista é imprescindível a cada seis meses e apenas procedimentos conservativos devem ser adotados^{1, 2}.

O tratamento para a osteonecrose de maxilares induzida por bisfosfonatos é um desafio para cirurgiões dentistas e oncologistas. As condutas para o tratamento da osteonecrose causada pela droga via oral são diferentes daquelas causadas pela droga intravenosa, pois a expressão clínica é menos acentuada. Autores sugeriram a classificação dos pacientes quanto ao estágio da condição para então determinar os procedimentos de tratamento². No estágio 1, os pacientes possuem osso necrótico exposto, porém sem sintomatologia e sem infecção. Neste caso, deve-se prescrever clorexidina a 0,12% para bochecho. No estágio 2, há exposição com necrose óssea, sintomatologia e evidencia clínica de infecção e a prescrição de antibióticos e antimicrobianos torna-se indispensável. Os pacientes com as mesmas características do estágio 2 somado a uma fratura patológica, fístula ou osteólise são classificados dentro do estágio 3 e é indicado o debridamento ou ressecção cirúrgica combinada à administração de antibióticos^{2, 9}.

Segundo pesquisadores⁵, para controlar e limitar a progressão da doença, o primeiro ato deve ser paliativo, seguido por resolução espontânea ou debridamento cirúrgico. A prevenção da dor deve ser feita com bochechos de clorexidina a 0,12%, três vezes ao dia. Se a dor ou infecção persistirem, deve-

se prescrever um regime antibiótico. Além disso, alguns autores indicam a suspensão da administração de bisfosfonatos após a confirmação do diagnóstico^{15, 17}. A ressecção cirúrgica tem originado os melhores resultados no tratamento da osteonecrose¹⁵. Contudo, o prognóstico da condição ainda permanece incerto¹⁸.

Os riscos podem ainda ser quantificados através de um simples teste sanguíneo. O teste sérico C-telopeptide (CTx) mensura um fragmento octapeptídico liberado do osso quando o osteoclastos reabsorve-o. Os baixos valores de CTx (menos de 100pg/mL) indicam transformação óssea suprimida e reduzida capacidade de cicatrização, sendo de alto risco e contra-indicado o tratamento odontológico. Valores maiores que 150 pg/mL representam risco mínimo ou nenhum para complicações⁵.

Estudos sugerem a combinação de aplicações de laser Nd:YAG com tratamentos cirúrgicos ou medicamentosos como possível tratamento das lesões¹⁸. Eles afirmam que há melhorias significativas naqueles pacientes tratados com bioestimulação por laser do que aqueles que realizaram apenas tratamentos com drogas ou procedimento cirúrgico.

A literatura sugere que os pacientes devem ser estratificados em dois grupos de risco¹⁵. Os pacientes de alto risco seriam aqueles com doenças malignas, recebendo terapia intravenosa de bisfosfonatos, com ou sem histórico de quimioterapia ou radioterapia. Os pacientes classificados como baixo risco seriam aqueles que fazem uso de bisfosfonatos por via oral, sem história de quimioterapia ou radioterapia. No entanto, a classificação realizada através da via de administração torna-se inadequada, devido à possível potência equiparada das drogas injetáveis e ingeríveis demonstrada em literatura. Os pacientes podem ser classificados quanto ao risco considerando história médica anterior e tempo de uso dos bisfosfonatos.

Sabe-se que a predileção para a osteonecrose induzida por bisfosfonatos é pelos maxilares⁹, porém não há na literatura uma descrição quanto a frequência de acometimento entre a maxila e a mandíbula. Subramaniam e Miller, em 2008, afirmam que de 38% a 80,5% dos casos acometem a maxila, de 14% a 63% acometem a mandíbula e 5,5% a 23% é a frequência de acometimento de ambos os ossos¹². No entanto, é difícil determinar estes números devido ao baixo número de casos reportados necessários para mensurar a ocorrência das lesões.

A frequência de aparecimento da osteonecrose induzida por bisfosfonatos também é difícil de dimensionar devido à baixa notificação e a falta de dados concretos quanto utilização da droga, já que a sua venda não é controlada. Além disso, a falta de informação por parte dos médicos e cirurgiões-dentistas a respeito da doença pode resultar num diagnóstico errôneo e sobrenotificações de osteomielites.

Segundo Abu-Id et al., em 2008, estudos microbiológicos, realizados em lesões de osteonecrose de maxilares induzida por bisfosfonatos, revelaram uma superinfecção de *Actinomyces* e ainda sugerem que esta espécie é um possível co-fator na patogênese da doença¹⁵. Nos casos de confirmação do diagnóstico, Diel et al., em 2007, sugerem que, quando o paciente faz uso de bisfosfonatos aminados, a medicação seja trocada por outro bisfosfonato sem o componente amino no seu radical R21. Desta maneira, permite-se que os

benefícios dos bisfosfonatos continuem, porém com potencialidade diminuída. Esta conduta deve ser analisada de acordo com a relação risco-benefício para cada paciente e a decisão deve ser tomada em comum acordo com o médico prescritor da medicação.

Bedogni et al., em 2007, relatou dois casos de osteonecrose induzida por bisfosfonatos diagnosticados pelo exame clínico-anamnésico e radiográfico, os quais foram submetidos à ressecção dos maxilares afetados¹⁷. O resultado do exame histológico revelou células cancerígenas nas margens necróticas das lesões. Sendo assim, é possível que pacientes com osteonecrose em maxilares induzida por bisfosfonatos também tenham metástase. É importante incluir como prática clínica, após o diagnóstico clínico-anamnésico, a realização de biópsia incisional envolvendo margens necróticas para excluir a possibilidade de implicações no prognóstico.

Dentre os possíveis tratamentos, Freiburger et al., em 2007, reuniram 16 pacientes para testar a utilização de oxigênio hiperbárico, sendo que houve remissão ou estabilização do quadro em 93,8% dos casos logo após a terapia e em 62,5% dos casos ao final do acompanhamento de 25 meses⁴. Os autores sugerem maiores estudos sobre a terapia com grupos maiores de voluntários. Outros autores afirmam que este tipo de tratamento não traz resultados significativos^{3, 8, 11}.

Quanto a realização de procedimentos odontológicos, Grant et al., em 2008, revisaram 115 casos de instalação de implantes em pacientes que faziam uso de bisfosfonatos e concluíram que a colocação não deve ser evitada pelos pacientes que fazem terapia por via oral, pois o seu uso parece não afetar significativamente o sucesso do procedimento¹⁴. No entanto, há relatos na literatura de insucessos de implantes atribuídos à utilização da droga^{11, 13}. Estudos avaliando osteointegração e valores de torque devem ser realizados com o objetivo de esclarecer a reação do organismo nestes casos, evitando possíveis complicações decorrentes da associação da droga e colocação de implantes, o que pode ser um fator promotor da condição patológica em questão. Também é importante salientar a possível contra-indicação de tratamentos ortodônticos aos pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, devido à já explanada influência da medicação na função osteoclástica e no processo de remodelamento ósseo.

Segundo Gutta e Louis, em 2007, os bisfosfonatos possuem a propriedade acumulativa em osso e podem permanecer impregnados na matriz óssea de 3 meses a 10 anos². Sendo assim, torna-se incerto o estabelecimento de um intervalo seguro entre a suspensão da medicação e o início de procedimentos odontológicos invasivos. Contudo, o acompanhamento do paciente através do teste CTx, proposto por Sawatari e Marx, em 2007, aparenta ser um método seguro para evitar posteriores complicações decorrentes dos procedimentos a serem realizados⁵.

Conclusão

A osteonecrose de maxilares induzida por bisfosfonatos é uma condição recentemente relatada e que precisa ser largamente estudada para se descobrir detalhes ainda não esclarecidos sobre a sua ocorrência.

Fica evidente que há uma associação entre o uso da droga e o surgimento da osteonecrose, porém não se pode afirmar que a droga é um fator causal. A maioria dos casos de osteonecrose de maxilares induzida por bisfosfonatos está associada com o tempo de uso da droga, dose e via de administração.

A realização de uma boa anamnese e o entendimento da farmacologia de drogas utilizadas pelos pacientes tornam-se evidentes devido às possíveis interações ou conseqüências relacionadas aos procedimentos odontológicos aos quais eles serão submetidos. Para isso, é importante que o assunto seja bastante discutido na odontologia, além da abertura de canais de comunicação entre médicos e cirurgiões-dentistas, para que os profissionais possam diagnosticar corretamente a condição e para que eles estejam atentos ao atendimento de um paciente que faça uso dessa droga.

O paciente também deve se comprometer à realização de freqüentes auto-exames bucais, como conduta preventiva à osteonecrose de maxilares induzida por bisfosfonatos e manutenção de uma boa qualidade de vida.

Referências

1. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonate? *Crit Rev Onc Hem.* 2007; 64:198-207.
2. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104:186-93.
3. Rattin C, Vanoli A, Latombe I. Ostéonécrose extensive des maxillaires induite par les biphosphonates. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2008; 125:24-9.
4. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:1321-7.
5. Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and Bisphosphonates induced osteonecrosis. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2007; 19:487-98.
6. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:767-75.
7. Boanini E, Torricelli P, Gazzano M, Giardino R, Bigi A. Alendronate-hydroxyapatite nanocomposites and their interaction with osteoclasts and osteoblast-like cells. *Biomat.* 2008; 29:790-6.
8. Magremanne M, Vervaet C, Dufasne L, Declercq I, Legrand W, Daelemans PH. Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2006; 107:423-8.
9. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102(4):433-41.

10. Kanis JA, Adams J, Borgstrom F, Cooper C, Jonsson B, Preedy D, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42:4-15.
11. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62:527-34.
12. Subramaniam RM, Miller GM. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the mandible. *Eur J Radiol Extra*. 2008; 66:9-11.
13. Savoldelli C, Le Page F, Santini J, Scortecci G, Odin G. Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2007; 108: 555-8.
14. Grant B, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66:223-30.
15. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. "Bis-phossey jaws" – high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Cran Maxillofac Surg*. 2008; 36:95-103.
16. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari D, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105:358-64.
17. Bedogni A, Saia G, Ragazzo M, Bettini G, Capelli P, D'Alessandro E, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone*. 2007; 41:942-5.
18. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M, et al. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Brit J Oral Max Surg*. 2007; 45:628-32.

Colaboradores:

Candice Belchior Duplat

Responsável pela elaboração da introdução, tradução do resumo em abstract e normatização do artigo para submissão. Denis Damião Costa Responsável pela elaboração da discussão resumo em português e referências. Antônio Fernando Pereira Falcão Professor associado da faculdade de odontologia da UFBA e orientador do trabalho.

Endereço para correspondência

Rua Eng. Almiro Queiroz, 181; Cj 10; Bl C; Apt 203.
Salvador - BA, Brasil.
CEP: 40230-377

Recebido em 22/10/2010

Aprovado em 10/08/2012