

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura

Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate: a literature review

Felipe Jácome Sarmiento Paz¹
Tháise Hemmily Santos de Paiva²
Kevan Guilherme Nóbrega Barbosa¹

Correspondência: kevanguilherme@gmail.com
Submetido: 08/01/2014 Aceito: 29/05/2014

RESUMO

Estudos recentes têm identificado problemas relacionados ao uso de bifosfonatos para o tratamento de neoplasias malignas. Estes problemas são visíveis na mandíbula e maxila e têm sido descritos como osteonecrose. O presente artigo objetivou revisar este tema, enfatizando no diagnóstico, nos mecanismos envolvidos e nos estudos recentes publicados. A busca foi feita nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, Biblioteca Nacional de Medicina (Medline), Biblioteca Cochrane e Scielo. Baseado na evidência, o uso de bifosfonatos e o surgimento de osteonecrose dos maxilares são descritos como uma associação, mas uma relação de causa-efeito ainda não foi encontrada, uma vez que os mecanismos envolvidos no processo não foram elucidados.

PALAVRAS-CHAVE: Osteonecrose; Osteonecrose da Arcada Ósseo-Dentária Associada a Bisfosfonatos; Arcada Ósseo-Dentária.

ABSTRACT

Recent investigations have verified problems with the use of bisphosphonate to treat malign neoplasms. Such problems are found on jaw bones, and has been described as osteonecrosis. This paper aim to review this new issue, focusing on diagnosis, mechanisms involved and new studies. A search was conducted on the following database: Virtual Health Library; National Library of Medicine (Medline); Cochrane Library and Scielo. Based on evidence the use of bisphosphonate and appearance of jaw osteonecrosis is described as an association, however a cause and effect relationship is not established, once the mechanisms involved at the process are unidentified.

KEY WORDS: Osteonecrosis; Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw; Jaw.

¹ Universidade Estadual da Paraíba, Brasil.

² União Ensino Superior de Campina Grande, Brasil

INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BFs) pertencem a uma classe de fármacos extensamente utilizados na prática médica em virtude de sua eficácia na inibição da atividade osteoclástica, sendo utilizados nos tratamentos de doenças ósseas (como osteoporose e doença de Paget) e em pacientes portadores de neoplasias malignas. Os BFs são análogos sintéticos do pirofosfato orgânico, apresentando dois grupamentos fosfatos (PO_3), ligados covalentemente a um carbono central, e apresentando duas cadeias, denominadas de R_1 e R_2 . A primeira cadeia é curta e mostra alta afinidade pelo tecido ósseo, a segunda é responsável pela potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológica. Os BFs de cadeia R_2 podem ser nitrogenados e não-nitrogenados, que em conjunto atuam comprometendo o transporte vesicular intracelular, causando morte celular e quebra no processo da atividade osteoclástica [1].

Os BFs podem ser divididos em primeira geração, incluindo etidronato, clodronato e tiludronato, e os da nova geração, que inclui o pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato e o ácido zoledrónico [2]. Os mais utilizados são o etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e o ácido zoledrónico [3].

Recentemente a literatura científica médica e odontológica tem verificado problemas relacionados ao uso de bifosfonatos em pacientes portadores de neoplasias malignas, os primeiros estudos publicados foram relatos de caso(s). Tem sido verificada a presença de osteonecrose em cerca de 1 a 18% dos pacientes oncológicos que recebem tratamento com bifosfonato [4]. O primeiro trabalho foi publicado em 2003 por Marx, onde foram descritos 36 casos de osteonecrose associada com o uso de dois BFs, o pamidronato e o zoledronato [5].

Embora os BFs tenham sua eficácia no tratamento de neoplasias, têm causado complicações que afetam exclusivamente a maxila e a mandíbula, sendo descritas como osteonecrose dos maxilares ou osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB) [6].

A literatura tem se esforçado no estudo da osteonecrose em pacientes que receberam tratamento com BFs, sendo que os estudos são em sua maioria relatos de um ou mais casos. Os estudos acerca do real mecanismo envolvendo esses dois eventos (uso de bifosfanato e surgimento de osteonecrose) ainda precisam ser mais fortemente desvendados, numa busca pelo meio em que esses eventos se relacionam, podendo ser estabelecidas formas de prevenção e tratamento.

A OAB tem sido vista quase que exclusivamente em pacientes em tratamento de neoplasias, acometendo as regiões dos maxilares e da mandíbula. Pacientes que recebem BFs para tratamento de osteoporose e outras doenças ósseas têm desenvolvido menos osteonecrose dos maxilares [6]. Isto traz uma preocupação emergente para o profissional Cirurgião-Dentista (CD), já que até pouco tempo este fato era desconhecido pela comunidade científica.

É crescente o número de relatos envolvendo o tema em questão, desta forma é de fundamental importância que este seja mais bem elucidado. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos, enfatizando o diagnóstico, mecanismos envolvidos nesta associação, bem como os estudos publicados na literatura (estudo envolvendo animais, relato de caso(s) e revisão sistemática).

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão foi realizada por meio de uma busca entre o período de 2005 até 2011 nas seguintes bases de dados:

- Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Foi utilizado o descritor osteonecrose, que está contido no Dicionário Eletrônico em Ciências da Saúde (DECS).
- Cochrane Library (Via BVS): Foi utilizado o descritor *osteonecrosis*, que está contido no DECS.
- Medline (Via Pubmed): Foi utilizado o termo *biphosphonate osteonecrosis*.
- Scielo: Foi pesquisado a partir de todos os descritores e termos anteriormente citados.

Diagnóstico, classificação e diagnóstico diferencial de osteonecrose associada aos bifosfonatos

O diagnóstico de OAB se faz a partir da história médica e dentária de cada paciente, observando os sinais e sintomas. O CD deve procurar saber o diagnóstico para qual o paciente está recebendo o tratamento com BFs, o histórico de complicações orais associadas com o tratamento, sua toxicidade, o tipo e o modo de administração do fármaco. Estes dados servem para nortear o profissional na sua conduta terapêutica [7].

Estadio da OAB	Descrição Clínica
Em Risco	Ausência de evidência clínica de osso necrótico.
Estadio 0	Ausência de evidência clínica de osso necrótico. Presença de sintomas e achados clínicos não específicos: <u>Sintomas</u> 1. Odontalgia não explicável por uma causa odontogênica; 2. Dor difusa, dor óssea no corpo da mandíbula que pode irradiar para a região da ATM; 3. Dor no seio maxilar que pode estar associada à inflamação e espessamento da membrana do seio maxilar; 4. Função neurossensorial alterada. <u>Achados clínicos</u> 1. Perda de dentes sem causa identificável; 2. Fístula periodontal / periapical sem causa identificável; <u>Achados radiográficos</u> 1. Perda/reabsorção de osso alveolar não relacionada com doença periodontal crônica – osso imaturo denso e persistência de osso não remodelado nos alvéolos onde foram efetuadas extrações. 2. Espessamento do ligamento periodontal. 3. Canal alveolar inferior de dimensões reduzidas
Estadio 1	Osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos, sem evidência de infecção.
Estadio 2	Osso exposto e necrótico associado à infecção com evidência de dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem de conteúdo purulento.
Estadio 3	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 (ex.: ramo e bordo inferior da mandíbula, seio maxilar e osso zigomático do maxilar) tendo como resultado fraturas patológicas, fístulas extra-orais, comunicações oro-antrais ou oro-sinusais ou osteólise que se estende para o bordo inferior da mandíbula ou para o pavimento do seio maxilar.

Quadro 1- Estadio da OAB. Fonte: Coelho et al. [8].

Clinicamente, a OAB é visível como uma exposição dos ossos maxilares ou da mandíbula necrosados, que vem persistindo por oito ou mais semanas e sem história prévia de radioterapia de cabeça e pescoço. O curso clínico é variável, podendo permanecer assintomático de semanas a meses, mas pode se tornar sintomática quando da presença de infecção ou sujeita a traumatismo. Os sinais e sintomas frequentes são dor localizada, mobilidade dentária, fístulas não cicatrizantes, drenagem de pus e edema em tecidos moles. É comum esse quadro clínico ocorrer em locais de exodontias prévias e outros procedimentos de cirurgia oral [2]. No quadro 2 apresentam-se os sinais e sintomas que podem ou não estar associados aos casos confirmados ou suspeitos de OAB.

A OAB pode ser classificada em cinco estadios, de acordo com a condição clínica em que se encontra. O quadro 1 evidencia os estadios e suas respectivas descrições clínicas.

Administração dos bifosfonatos

Os BFs podem ser utilizados em duas formas de administração, via oral e intravenosa (ou tipo IV). Por via oral são utilizados principalmente no tratamento da osteoporose, além da doença de Paget e da osteogênese imperfeita da infância. O uso de BFs em pacientes com osteoporose vem aumentando e sua importância para pacientes com essas doenças é inquestionável. [9]

Quando administrados por via oral sofrem pouca absorção e são ainda afetados pela alimentação, sendo mais facilmente excretados pelos rins [10]. Estima-se que o uso oral desse fármaco tem contribuído para prevenção de cerca de 50% das fraturas vertebrais e 35 a 50% das fraturas não vertebrais [9]. É estimado que cerca de 50% da dose administrada dos BFs acumula-se em zonas de mineralização óssea, podendo permanecer meses ou até anos até completa reabsorção.

A administração intravenosa tem sido usada em pacientes com hipercalcemia associada a mielomas múltiplos e tumores sólidos com metástase óssea (câncer da mama, próstata e pulmão), sendo esta a forma relacionada com o aparecimento de osteonecrose [7,11].

Os BFs nitrogenados mais utilizados são o pamidronato e o zoledronato, eles permanecem por longos períodos de tempo na matriz óssea, estando fortemente relacionados com a osteonecrose. Os BFs são classificados de acordo com suas gerações em fármacos de primeira, segunda e terceira geração [12]. A tabela 1 exibe os principais BFs usados com o nome comercial, a geração e a via de administração.

Tabela 1- Nomes dos princípios ativos, nomes comerciais, geração a que pertencem e vias de administrações dos bifosfonatos.

Medicamento	Nome Comercial	Geração	Via de Administração
Etidronato	Didronel®	1ª Geração	Oral
Pamidronato	Aredia®	2ª Geração	Intravenosa
Tilodronato	Skelid®	2ª Geração	Oral/Intravenosa
Clodronato	Bonefos®, Loron®	2ª Geração	Oral
Zoledronato	Zometa®	3ª Geração	Intravenosa
Alendronato	Fosamax®	3ª Geração	Oral
Neridronato	Nerixia®	3ª Geração	Oral
Ibandronato	Bondronato®, Bonviva®	3ª Geração	Oral
Olpadronato	Olpa®	3ª Geração	Oral/Intravenosa
Residronato ou Risedronato	Risedross®, Actonel®	3ª Geração	Oral

Fonte: Souza et al. [12].

No Brasil, os BFs mais usados são aqueles para o tratamento da osteoporose: o alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato [13]. A tabela 2 mostra esses fármacos com indicação de uso clínico, além de outros BFs com a classificação química, nome comercial, indicação primária, via de administração e sua potência relativa ao etidronato. A partir dela pode-se perceber que o zoledronato e pamidronato são fármacos muito potentes, representando assim um risco maior para a osteonecrose dos maxilares.

Tabela 2 - Bifosfonatos com indicação de uso clínico.

Substância/ Nome genérico	Classificação química	Nome Comercial	Indicação primária	Via de administração	Potência relativa*
Etidronato	Não-amino-BP	Didronel®	Doença de Paget	Oral	1
Tiludronato	Não-amino-BP	Skelid®	Doença de Paget	Oral	50
Alendronato	Amino-BP	Fosamax®	Osteoporose	Oral	1 000
Risedronato	Amino-BP	Actonel®	Osteoporose	Oral	1 000
Ibandronato	Amino-BP	Boniva®	Osteoporose	Oral/IV	1 000
Pamidronato	Amino-BP	Aredia®	Metástases ósseas	IV	1 000 - 5000
Zoledronato	Amino-BP	Zometa®	Metástases ósseas	IV	10 000+
Zoledronato	Amino-BP	Aclasta®	Osteoporose	IV	10 00+

*Relativamente ao etidronato. IV= Intravenoso

Fonte: Coelho et al. [9].

Mecanismo de osteonecrose envolvendo os bifosfonatos

O mecanismo exato de ação envolvendo os Bfs no surgimento de osteonecrose dos maxilares ainda não é totalmente conhecido, existem alguns fatores de riscos que estão possivelmente associados a este evento, como mostra o quadro 2.

Extensão do Fator de Risco	Fator de Risco
Sistêmico	Uso intravenoso de bifosfonato, como pamidronato e ácido zoledrônico Mieloma múltiplo Câncer da mama, pulmão ou próstata, com metástases ósseas
Local	Extrações dentárias* Manipulações ósseas cirúrgicas* Trauma causado por dentaduras Presença de infecção oral* Má saúde oral*
*Embora possivelmente participem do processo, os mecanismos através dos quais o fazem ainda não foram completamente identificados.	

Quadro 2 - Fatores de Risco Ligados à Osteonecrose Associada a Bifosfonatos. Fonte: Migliorati et al. [7].

No processo pelo qual um bifosfonato pode causar osteonecrose, embora não esteja muito claro, sugere-se que os principais fatores possam ser a disfunção no processo fisiológico de reparação óssea, assim como a alteração na antiangiogênese e infecção. Ainda não existe evidência suficiente para afirmar que a região necrótica formada no local reduza a vascularização ou suprimento sanguíneo. Desta forma, o termo necrose avascular, muitas vezes utilizado, não é ainda verídico. A infecção também esteve relacionada na literatura com resultados conflitantes [13].

A remodelação óssea é um processo fisiológico, em que nossas células ósseas estão continuamente reparando microdanos existentes. Quando o BFs se unem à matriz óssea, eles têm a capacidade de suprimir drasticamente a atividade osteoclástica, como consequência o processo de regeneração fica notavelmente prejudicado. O osso se torna quebradiço e incapaz de reparar microfraturas [7].

Os BFs inibem a calcificação esquelética e extraesquelética a partir da inibição da atividade osteoclástica. Estes fármacos são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo que a maior parte (20-50%) se liga ao osso [3]. Uma vez na superfície óssea, eles são absorvidos pelos osteoclastos por meio da endocitose, embora outras células também possam estar envolvidas na absorção dos BFs, como, por exemplo, os osteoblastos, macrófagos, células epiteliais, células endoteliais, monócitos e células neoplásicas do mieloma e da próstata [2].

O efeito visto em modelos *in vitro* e em animais documentados na literatura diz respeito à antiangiogênese, embora não tenha sido estabelecido nos seres humanos. Estudos em ratos têm mostrado supressão na angiogênese. Entretanto, essa redução na angiogênese parece ser mais um efeito secundário da supressão na remodelação óssea. Com relação à infecção, muitas séries de casos têm verificado a presença de *Actinomyces* em casos de OAB. Uma relação causal não está estabelecida, sendo possível que a infecção seja resultado de outros fatores [2].

É preciso estar atento para realizar o diagnóstico diferencial da OAB, uma vez que existem algumas condições que apresentam exposição óssea, mas não estão associadas ao uso de BFs. De acordo com a Sociedade Americana de Investigação Óssea e Mineral, o diagnóstico diferencial deve excluir as patologias orais mais comuns e os casos de exposição óssea sem histórico de tratamento com BFs [14]. O quadro 3 mostra as entidades clínicas a ser consideradas no diagnóstico diferencial da OAB.

Entidades
Osteíte Alveolar
Sinusite
Gengivite/Doença Periodontal
Periodontite Ulcerativa Necrosante
Trauma
Infecções Odontogênicas que conduzem à Osteomielite
Herpes Zoster associada à Osteonecrose
Sequestro da Cortical Óssea Lingual
Mucosite
Osteomielite Infecçiosa
Patologia Periapical Secundária à Cárie
Distúrbios Temporomandibulares
Osteorradionecrose
Tumores/Metástase Ósseas

Quadro 3 - Entidades clínicas que podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos. Fonte: Coelho et al. [8].

Os estudos sobre a Osteonecrose associada aos Bifosfonatos

Os estudos acerca da OAB têm sido, em sua maioria, relatos de casos. Isto é compreensível, pois se trata de algo relativamente recente, que nunca havia sido descrito na literatura. A seguir serão discutidos os estudos encontrados na literatura com base na estratégia de busca utilizada.

Estudos com animais em laboratório

Recentemente alguns pesquisadores desenvolveram um modelo de estudo para observar o efeito do uso prolongado de bifosfonatos em camundongos. Eles demonstraram em laboratório que a administração prolongada de bifosfonato em camundongos resultou em um aumento do número de osteoclastos e do tamanho destas células, com o surgimento de células osteoclásticas gigantes. Além disso, eles verificaram que o surgimento de áreas ósseas necrosadas e falha no processo de cicatrização foram eventos relacionados ao uso prolongado de BFs nos animais experimentais. Os autores sugeriram que este processo seja em partes explicado por mecanismos de supressão da angiogênese e da remodelação óssea [15].

Relato de caso(s)

Serão apresentados e discutidos os diversos estudos encontrados na literatura (relato de caso, revisão sistemática e estudo com animais em laboratório).

Foram encontrados 10 estudos de relatos de casos (entre os anos de 2005 e 2011), contendo ao todo 19 casos de OAB. A seguir, foram revisados tais estudos enfatizando o diagnóstico, a localização, o tipo de bifosfonato utilizado, bem como a estratégia de tratamento realizada.

Em 2005, Markiewicz et al. [16] publicaram o relato de um paciente que foi encaminhado para atendimento odontológico devido à lesão na mandíbula esquerda. Havia histórico de extração dentária prévia, não cicatrização da região edêntula, diagnóstico de câncer de mama, uso de zoledronato e ausência de radioterapia. Foi requisitada a radiografia panorâmica, verificando-se uma área de esclerose difusa. O diagnóstico foi clínico, sendo também complementado pelo histopatológico. O tratamento imediato foi o debridamento cirúrgico, com remoção da área necrótica. No pós-cirúrgico, o paciente foi instruído para bochechar clorexidina 3 vezes ao dia e também foi submetido a antibioticoterapia com penicilina VK, 500 mg, 4 vezes ao dia.

Gegler et al. [10] publicaram dois relatos de pacientes que apresentavam osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato, o nome do BF não foi relatado. Ambos os pacientes eram diagnosticados com câncer de mama e faziam o uso do BF como tratamento médico, além disso, haviam sido tratados com radioterapia e quimioterapia e apresentavam a lesão em região de extração dentária prévia. Uma delas (caso 1) apresentava o rebordo superior com a lesão, já a outra (caso 2) possuía a região mandibular acometida. O diagnóstico foi clínico, além de alguns exames complementares serem solicitados (exame radiográfico e hematológico). O tratamento consistiu em antibioticoterapia (caso 1: clindamicina; caso 2: ciprofloxacina), uso tópico de iodopovidona no caso 1 e bochechos diários com clorexidina para ambos os pacientes.

Ainda em 2006, três novos casos de osteonecrose dos maxilares foram relatados na literatura científica [17], sendo todas as localizações na região da mandíbula. Dois dos casos foram em pacientes com histórico de câncer de mama associado com o uso de BF, sendo um destes o pamidronato (caso 1) e outro o zoledronato (caso 2). Todos os casos apresentavam histórico de extração dentária prévia. No caso 3, o paciente apresentava diagnóstico de mieloma múltiplo e tratamento com zoledronato. O tratamento para os casos 1 e 3 foi cirúrgico, com desbridamento e osteotomia respectivamente, já no segundo caso não houve fase cirúrgica. Em todos os três casos houve associação com antibioticoterapia e aplicação do gel de clorexidina.

Carvalho et al. [18] apresentaram um estudo de dois casos de OAB na literatura. Um destes (caso 1) estava relacionado a um paciente diagnosticado com mieloma múltiplo e que fazia o uso de antineoplásicos e BF (zoledronato), enquanto que no outro (caso 2) a paciente apresentava câncer de mama, fazendo uso de zoledronato. Ambos os casos eram localizados na mandíbula, em locais de extração dentária prévia. O tratamento instituído no caso 1 foi a antibioticoterapia até que houve expulsão espontânea do fragmento ósseo, já no segundo caso foi feita a excisão cirúrgica da área e enviada ao histopatológico, revelando a presença de trabéculas ósseas sem aparentes células viáveis e nos espaços intratrabeculares abundante material basofílico de periferia fibrilar, alguns envolvidos por polimorfonucleares neutrófilos.

No mesmo ano do estudo anterior, Cossio et al. [19] publicaram 4 casos de pacientes com osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato. Os casos relatados foram em pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo e que apresentaram osteonecrose associada ao uso de zoledronato, acometendo mais a mandíbula (3 casos) do que a maxila (1 caso). Todos os casos envolveram locais de extração dentária prévia. O tratamento foi basicamente com bochechos de clorexidina e antibioticoterapia (associação de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico, 3 vezes ao dia por administração oral durante 4 semanas), sendo que em dois dos casos houve necessidade de desbridamento cirúrgico.

Alguns autores [20] descreveram um caso de OAB em um paciente que fazia o uso de zoledronato para tratamento de uma massa tumoral no rim esquerdo. Ele apresentou após o uso do BF intensa dor na região do molar inferior esquerdo, sendo feito a exodontia.

Lopes et al. [11] publicaram um relato de caso OAB em paciente que recebia zoledronato para tratamento de câncer de próstata. A localização foi na mandíbula, em local de extração por cárie dentária. O paciente já havia se submetido à quimioterapia e fazia uso de BF como tratamento da neoplasia. O tratamento instituído inicialmente foi a antibioticoterapia com penicilina seguido por amoxicilina (500 mg, 3 vezes ao dia por um período de 6 meses). Depois foi feita curetagem com sequestrectomia de fragmentos necróticos.

Souza et al. [12] relataram um caso de paciente que apresentava mieloma múltiplo e fazia uso de zoledronato, apresentando osteonecrose da região mandibular em local de extração prévia. O tratamento foi amplo, envolvendo fototerapia a laser, antibioticoterapia (amoxicilina 500 mg, de 8 em 8 horas, prescrita por 10 dias), osteoplastia, sequestrectomia e ressecção de fístulas submentuais.

Tabela 3 - Descrição dos resultados de diversos casos clínicos.

Autor (ano)	Nº de casos	Diagnóstico	Localização	Tipo de BF	Tratamento utilizado
Markiewicz et al. [16]	1	Câncer de mama	Mandíbula	Zoledronato	Desbridamento cirúrgico Bochecho com clorexidina Antibioticoterapia
Gegler et al. [10]	2	Câncer de mama	Maxila Mandíbula	Não Informado	Antibioticoterapia Uso tópico de Iodopovidona Bochecho com clorexidina
Pastor-Zuazaga et al. [17]	3	Câncer de mama Mieloma múltiplo	Mandíbula	Pamidronato Zoledronato	Desbridamento cirúrgico Osteotomia Antibioticoterapia Gel de clorexidina
Carvalho et al. [18]	2	Câncer de mama Mieloma múltiplo	Mandíbula	Zoledronato	Antibioticoterapia Excisão cirúrgica
Cossío et al. [19]	4	Mieloma múltiplo	Maxila Mandíbula	Zoledronato	Bochecho com clorexidina Antibioticoterapia Desbridamento cirúrgico
Reiriz et al. [20]	1	Massa tumoral no rim esquerdo	Mandíbula	Zoledronato	Não descrito
Lopes et al. [11]	1	Câncer de próstata	Mandíbula	Zoledronato	Antibioticoterapia Sequestrectomia
Souza et al. [12]	1	Mieloma múltiplo	Mandíbula	Zoledronato	Fototerapia a laser Antibioticoterapia Sequestrectomia Osteoplastia Ressecção de fístulas submentuais
Tong et al. [21]	2	Osteoporose	Mandíbula	Aledronato Residronato	Sequestrectomia Antibioticoterapia Desbridamento cirúrgico
Conte-Neto et al. [22]	2	Artrite reumatóide	Mandíbula	Aledronato	Bochecho com clorexidina Extração dentária Antibioticoterapia Desbridamento cirúrgico

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tong et al. [21] descreveram dois casos de pacientes com osteoporose e que faziam terapia com BF, sendo um com aledronato e outro com residronato. Ambos os pacientes apresentavam histórico dentário de extração prévia na região da mandíbula. A OAB foi diagnosticada e instituído um tipo de tratamento. No primeiro caso, foram realizadas a sequestrectomia e a antibioticoterapia, já no segundo foi feito o desbridamento cirúrgico e acompanhamento.

Mais dois casos de OAB foram relatados em 2011 [22]. Ambos os casos foram diagnosticados como artrite reumatóide e os pacientes realizavam o uso de aledronato. Além disso, eles faziam uso de implantes e foram diagnosticados com OAB após exame clínico intra-oral, além do auxílio radiográfico. Em um dos casos o tratamento inicial foi bochecho com clorexidina e antibioticoterapia (clindamicina 300 mg, duas vezes ao dia durante 10 dias), seguido por debridamento cirúrgico e sequestrectomia. No outro caso, foram inicialmente instituídos bochechos diários com clorexidina, depois foi feita extração dentária, seguida por debridamento cirúrgico e a associação com antibiótico (Clavulin 500 mg, três vezes ao dia).

A tabela 3 contém os resultados dos estudos descritos acima para o diagnóstico dos casos, tipo de BF usado e a localização das lesões. Já a tabela 4 contém o tipo de tratamento instituído para os casos.

Revisão sistemática

O estudo de maior impacto encontrado na literatura foi uma revisão sistemática. O artigo buscou investigar o seguinte questionamento clínico: Em qual tipo de paciente (com osteoporose ou com câncer) a osteonecrose dos maxilares está associada? A revisão foi publicada em revista americana de impacto e seguiu um protocolo definido de busca, sendo feita por dois autores separadamente. A partir dos principais resultados obtidos na revisão sistemática, o autor concluiu que existem evidências suficientes para sustentar a associação entre o surgimento de osteonecrose dos maxilares e o uso de BF em pacientes oncológicos. No entanto, não há fortes evidências que a mesma associação ocorra em pacientes com osteoporose e que fazem o uso de BF [23].

CONCLUSÃO

Existe grande evidência científica para uma relação verdadeira entre o uso prolongado de BF e o surgimento de osteonecrose dos maxilares. Com base na literatura científica é possível afirmar que existe uma relação de associação entre estes dois eventos, contudo ainda não está provado se é uma relação de causa-efeito, uma vez que os mecanismos que levam ao aparecimento de osteonecrose dos maxilares em humanos ainda não foram provados cientificamente.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira-Júnior CD, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos na odontologia. *Braz J Periodontol* 2007;174:24-30.
2. Pedrosa CMMF. Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos [dissertação de mestrado]. Porto: Mestrado Integrado em Medicina; 2010.
3. Pereira FA, Pereira JC, Pereira CAS, Carvalho RWF, Antunes AA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. *R Bras Cir Cabeça Pescoço* 2009;38:283-6.
4. Van Poznak C. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:189-91.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
6. Martins MAT, Del Giglio A, Martins MD, Pavesi VCS, Lascalea CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *R Bras Hematol Hemoter* 2009;31:41-6.
7. Migliorati CA. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos. Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. *JADA* 2006;6:5-6.
8. Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos. Parte II: Etiologia e Apresentação Clínica. *R Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2010;51:185-91.
9. Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. *R Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2010;51:95-101.
10. Gegler A, Cherubini K, Figueiredo MAS, Yurgel LS, Azambuja AA. Bifosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. *R Bras Cancerol* 2006;52:25-31.
11. Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos. *Arqui Med* 2009;23:181-185.
12. Souza LN, Souza ACRA, Mari VFA, Borges APN, Alvarenga RL. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos: revisão de literatura e apresentação de um caso clínico. *R Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2009;50:229-36.
13. Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. *R Bras Reumatol* 2011;51:401-7.
14. Khosla S, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
15. Bi Y, Gao Y, Ehrchiou D, Cao C, Kikuri T, Le A, Shi S, Zhang L. Bisphosphonates Cause Osteonecrosis of the Jaw-Like Disease in Mice. *AJP* 2010;177:280-90.
16. Markiewicz MR, Margarone JE, Campbell JH, Agirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of current knowledge. *JADA* 2005;136:1669-74.
17. Pastor-Zuazaga D, Crelgo JG, Gorbea RM, Pérez AE, López CS. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:76-9.

18. Carvalho A, Mendes RA, Carvalho D, Carvalho JFC. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. *Acta Med Por* 2008;21:505-10.
19. Cossío PF, Macían AC, Ceballos JLP, Nicas JP, Pérez JLG. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:52-5.
20. Reiriz AB, De Zorzi PM, Lovat CP. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a case report. *Clinics* 2008;63(2):281-4.
21. Tong CK, Ho ST, Wong SL. Osteonecrosis of the jaw after oral bisphosphonate for osteoporosis. *Hong Kong Med J* 2010;16:145-8.
22. Conte-Neto N, Bastos AS, Spolidorio LC, Marcantonio RAC, Marcantonio-Jr E. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rheumatoid arthritis patients: a critical discussion and two case reports. *Head & Face Medicine* 2011;27:7.
23. Zahrowski JJ. Osteonecrosis of the jaws is associated with high-dose bisphosphonate treatment in patients with cancer. *JADA* 2010;141:887-8.