

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

LUIZA BASTOS NOZARI

PREVALÊNCIA DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES POR BISFOSFONATOS
ASSOCIADA À EXODONTIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Porto Alegre
2016

LUIZA BASTOS NOZARI

PREVALÊNCIA DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES POR BISFOSFONATOS
ASSOCIADA À EXODONTIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Odontologia da Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, como requisito parcial para
obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriana Corsetti.

Porto Alegre
2016

CIP - Catalogação na Publicação

Bastos Nozari, Luiza
PREVALÊNCIA DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES POR
BISFOSFONATOS ASSOCIADA À EXODONTIA: REVISÃO
SISTEMÁTICA / Luiza Bastos Nozari. -- 2016.
24 f.

Orientador: Adriana Corsetti.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Odontologia, Curso de Odontologia, Porto Alegre,
BR-RS, 2016.

1. Difosfonatos. 2. Osteonecrose. 3. Cirurgia
bucal. I. Corsetti, Adriana, orient. II. Título.

À memória de minha tia, Gessi de Quadro Bastos, minha fonte de inspiração e exemplo de determinação, que desde meu nascimento até o último semestre de faculdade esteve ao meu lado dividindo alegrias, angustias, dúvidas e convicções. À ela, que sempre foi e será uma referência em todos os âmbitos da minha vida, me mostrando que podemos sim demonstrar nossas fraquezas, porém, devendo sempre ser fortes para conquistar o que almejamos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Joraci e Luiz, por toda educação e apoio incondicional que deram ao longo de minha vida, permitindo-me sonhar e ir em busca desses sonhos, mantendo sempre os pés no chão, agindo com honestidade e respeito. Ao meu irmão, Vítor, companheiro de vida, pela amizade, parceria e compreensão.

À minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Adriana Corsetti, que aceitou me orientar e se demonstrou incansável na arte de lecionar, que esteve sempre disposta a suprir minhas dúvidas e ir juntas em busca das respostas. Sou grata por todo apoio e companheirismo que transcendeu o âmbito acadêmico e por poder contar com quem é referência e admirável pela conduta profissional.

À mestre Viviane Neves Pacheco por ter dedicado seu tempo à elaboração desta revisão sistemática, contribuindo significativamente para que pudéssemos construir o trabalho idealizado.

Ao meu grande amigo, Matheus Kury Rodrigues, por toda história construída juntos, desde 2009. Obrigada por todos momentos compartilhados, por me mostrar o verdadeiro sentido da amizade e por não medir esforços para me ajudar no que fosse preciso. Agradeço a oportunidade de te ter como parceiro em todos os meios em qual convivo e por ser uma pessoa a qual me orgulho de ter por perto.

Aos professores que dedicaram seu tempo a passar adiante todo o conhecimento, que foram pacientes ao demonstrar as práticas e dedicados ao lecionar as aulas teóricas, fazendo com que eu quisesse ir cada vez mais em busca do conhecimento em odontologia. Esta conquista concretiza-se com a de cada um de vocês. No decorrer dos dias s colocaram

Aos colegas e amigos que foram peças fundamentais para que eu mantivesse o equilíbrio e o foco, me distraíndo nos momentos de tensão, vibrando comigo nas conquistas e compartilhando muitas vezes dos mesmos sentimentos. À vocês meu muito obrigada, por me fazerem guardar no coração e na memória com muito carinho essa etapa da minha vida.

RESUMO

NOZARI, Luiza Bastos. **Prevalência de Osteonecrose dos maxilares por Bisfosfonatos associada à Exodontia**: revisão sistemática. 2016. 24 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

Esse trabalho visa a análise de dados do presente tema através de uma revisão sistemática da literatura, tendo em vista a análise de dados recentes para que se possa obter um entendimento mais aproximado do uso de bisfosfonatos e sua ligação à ocorrência de osteonecrose associada à exodontia. A identificação e seleção de artigos começou após aprovação na Comissão de Pesquisa com uma busca nas bases de dados PubMed e Scopus, sendo selecionados estudos que foram publicados entre o período do ano de 2003 até abril de 2015. Foram selecionados dois artigos com grupo controle e sete sem grupo controle. Os estudos revelaram uma prevalência maior de osteonecrose em usuários de bisfosfonatos por via intravenosa. Não há evidências que justifiquem a pausa do tratamento para a realização de extração dentária em usuários de bisfosfonatos via oral, porém em pacientes usuários de bisfosfonatos intravenoso torna-se claro o impedimento dos procedimentos cirúrgicos de exodontias.

Palavras-chave: Difosfonatos. Osteonecrose. Cirurgia bucal.

ABSTRACT

NOZARI, Luiza Bastos. **Bisphosphonate-related Osteonecrosis of jaw prevalence after tooth extraction**: a systematic review. 2016. 24 f. Final Paper (Graduation in Dentistry) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

This paper aims to analyse this subject through a systematic review to get a closer understanding of the use of bisphosphonates and their connection to the occurrence of osteonecrosis associated with tooth extraction. The identification and selection of papers began after approval by the Research Commission. It was made a search in the databases PubMed and Scopus in order to select studies that were published between the 2003-year period until April 2015. Two articles with control group and seven with no control group were selected. The studies revealed a higher prevalence of osteonecrosis in bisphosphonate users intravenously. There is no evidence to justify a break from treatment for performing tooth extraction in users of bisphosphonates orally but when it occurs is very hard to treat. While, in patients using intravenous bisphosphonates it becomes clear the impediment of surgical tooth extraction procedures.

Keywords: Diphosphonates. Osteonecrosis. Surgery, Oral.

SUMÁRIO

1	REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
2	ARTIGO CIENTÍFICO.....	9
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
	REFERÊNCIAS.....	24

1 REFERENCIAL TEÓRICO

Bisfosfonatos (BF) são uma classe de medicamento largamente usada, hoje em dia, para o tratamento de doenças relacionadas ao metabolismo ósseo e neoplasias com metastases ósseas. Esses medicamentos oferecem um tratamento seguro e efetivo no que se diz respeito a risco de fratura óssea, com evidência para amplo espectro, podendo ser administrados tanto por via oral (diariamente, semanalmente ou mensalmente) quanto por via intravenosa (trimestral ou anual) (WATTS, 2014).

Desde sua introdução nos Estados Unidos em 1995, tem sido questionado sua possível associação com efeitos colaterais, tais como câncer de esôfago, fraturas atípicas, dor músculo-esquelética, fibrilação atrial e, que vêm chamando atenção da área odontológica, osteonecrose de maxilares de acordo com Watts (2014). A osteonecrose de maxilares como efeito adverso não uma complicação frequente, mas pode ter um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes afetados (JANOVSKÁ, 2012). Devido a isso, tem chamado a atenção de pesquisadores, e desde 2003 com o estudo de Marx (2003) tem sido feitos estudos que tentam aprofundar os conhecimentos na área.

Osteonecrose de maxilares associada ao uso de BF, é uma rara condição caracterizada pela exposição de osso necrótico na área de maxila (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2007). Geralmente, a ocorrência de Osteonecrose Dos Maxilares Associados A Bisfosfonatos (ONMAB) se dá em pacientes que sofreram extrações dentárias, ou mesmo uma intervenção cirúrgica, porém, existem pacientes que apresentaram esse efeito adverso de forma espontânea (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006). Entretanto, mesmo tendo em vista a possibilidade dos efeitos colaterais os benefícios do tratamento com BF superam os riscos (WATTS, 2014).

Pacientes recebendo altas doses de BF por via intravenosa são de alto risco para desenvolvimento de osteonecrose de maxilares. Em outra via, aqueles que recebem por via de administração oral apresentam menor risco de desenvolver (JANOVSKÁ, 2012).

Recentes estudos, tais como Mavrokokki et al. (2007) reportaram que a prevalência de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (ONMAB) tem aumentado após cirurgias de extração dentária. Porém, poucos

estudos tem investigado a prevalencia de ONMAB em pessoas recebendo tratamento de BF por via oral (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2007). O atual conhecimento de ONAMB é ainda limitado, embora um progresso significativo tem sido alcançado desde o reconhecimento em 2003 (ANAVI-LEV et al., 2013), que encoraja mais pesquisas sobre esse tópico essencial para a odontologia e especialmente para a área de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

O desenvolvimento do trabalho está apresentado na forma de artigo científico seguindo as normas da International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Título

Prevalência de Osteonecrose dos Maxilares por Bisfosfonatos associada à Exodontia: Revisão Sistemática.

Introdução

Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos (ONMAB) é uma condição caracterizada por hipocelularidade, deiscência, osteonecrose óssea crônica e ocorrência de áreas de osteólise ao exame radiográfico [1]. Tecido ósseo exposto ao meio bucal por mais de oito semanas associado a sintomas tais como dor, eritema, ulceração, mobilidade dentária e alteração da sensibilidade da área afetada [2], em pacientes usuários de bisfosfonatos (BFF) sem histórico de radioterapia na região dos maxilares [3], indicam quadro de ONMAB.

Estudos mostram que até 10% dos pacientes usuários de BFF que desenvolveram ONMAB foram submetidos a extração dentária [4]. Além disso, a extração dentária mostrou-se a principal causa de ONMAB, seguido de instalação de implantes, doenças periodontais, trauma por próteses mal adaptadas e lesões que aparecem espontaneamente [5]. Contudo, não se sabe ainda a exata proporção de ONMAB relacionada a cirurgias dento-alveolares. Sabe-se que há fatores de risco para o desenvolvimento dela, tais como em usuários de drogas e medicamentos, fatores locais (presença de placa, infecções), demográficos, sistêmicos e genéticos [6].

Os critérios para diagnóstico de ONMAB, definidos de acordo com a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) [7] são:

- a) Exposição óssea na região maxilofacial por um período de mais de oito semanas.
- b) Tratamento prévio ou corrente com bisfosfonatos.
- c) Sem história prévia de radioterapia em maxilares.

Os estágios da doença foram definidos seguindo os critérios da AAOMS 2009 [3]:

Estágio I: Osso necrótico exposto sem dor e/ou sinais de infecção (assintomático);

Estágio II: Osso necrótico exposto com dor e/ou sinais de infecção (sintomático);

Estágio III: Osso necrótico exposto com dor e/ou sinais de infecção e um ou mais dos sinais: Fratura patológica, Fístula oro-cutânea, envolvimento dos seios maxilares ou necrose estendida para o bordo inferior ou ramo da mandibular.

Estágio 0: Ausência de osso exposto mas presença de sinais clínicos, radiológicos ou histológicos de ONJ.

O atual conhecimento da ONMAB é ainda limitado, embora um progresso significativo tenha sido alcançado desde o seu reconhecimento em 2003 [8], encorajando mais pesquisas sobre este tema, essencial para a odontologia e especialmente para a área de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial.

Tendo em vista não haver consenso na literatura sobre a realização de procedimentos cirúrgicos odontológicos em pacientes em tratamento com bisfosfonatos, diante do risco de desenvolver ONMAB, este estudo baseou-se na realização de uma revisão sistemática da literatura, a fim de que se apurassem os dados obtidos até então relacionados a esta ocorrência em pacientes submetidos exclusivamente à extração dentária.

Metodologia

Foi realizada a busca dos artigos utilizando os bancos de dados MEDLINE (PubMed) e Scopus, para artigos publicados na língua inglesa, espanhola ou portuguesa, dentre o período do ano de 2003 até Março de 2016. Esta data inicial foi baseada na primeira publicação da ocorrência de osteonecrose relacionada a bisfosfonato. O risco de viés dos estudos foi avaliado através da ferramenta recomendada atualmente pela Colaboração Cochrane, PRISMA. Foram usados para a busca inicial os descritores seguindo o Medical Subject Headings (MeSH) com o seguinte algoritmo: (((((((extraction tooth) OR dental procedure) OR dental surgery) OR extraction) AND oral surgery) AND humans[Mesh])) AND (((((jaw osteonecrosis) OR bisphosphonate related osteonecrosis) OR bisphosphonate osteonecrosis) OR bisphosphonate) AND humans.

Fizeram parte da seleção a partir da busca inicial apenas estudos realizados em adultos que foram submetidos a extrações dentárias, em uso de bisfosfonatos ou não, e foi avaliado a prevalência de osteonecrose nestes casos. Os tipos de estudos incluídos foram estudos transversais, coorte, estudos caso-controle, ensaio clínico e estudos retrospectivos. Foram usados os critérios de inclusão: estudos em humanos, paciente de qualquer idade e gênero com o diagnóstico clínico de ONAMB, estudos que avaliem o desfecho de osteonecrose por bisfosfonato após exodontia. Ainda, a título de critério de exclusão foram descartados: Relato de caso de ONAMB; estudos experimentais de laboratório; série de casos com menos de dez pacientes; revisões de literatura, cartas, editoriais, teses de doutorado e resumos.

Revisões de literatura não foram incluídas na busca, porém tiveram como objetivo fornecer informações adicionais através da referência bibliográfica, o que permitiu uma busca manual guiada.

A lista inicial, conteve artigos que foram selecionados através do título, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão, por seus autores. Aplicou-se uma tabela para indicar os dados que deveriam ser extraídos (tipo de estudo, número da amostra, tipo e nome do bisfosfonato, idade média, gênero, ano de publicação, desfecho e análise estatística).

Resultados

A busca na literatura identificou 598 artigos, dos quais 363 foram excluídos na primeira etapa de leitura dos títulos por serem artigos encontrados igualmente em banco de dados diferentes ou por não corresponderem diretamente aos critérios estabelecidos. Foi então realizada a leitura dos resumos dos 235 artigos restantes aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão previamente descritos nesse artigo, o que resultou em 28 artigos que foram lidos na íntegra por dois dos avaliadores, e quando houve divergência, foi consultado um terceiro avaliador para critério de escolha (Figura 1).

Estudos com grupo controle

Foram selecionados 2 artigos, sendo ambos estudos de Coorte com grupo controle, publicados em 2012 e 2013 (Figura 1).

Ao todo foram avaliados 3.308 pacientes, sendo 1.763 (53,30%) mulheres e 1545 (46,70%) homens. Destes, 179 (5,41%) utilizaram bisfosfonatos tanto por via intravenosa quanto por via oral, 3.129 (94,58%) pacientes pertenciam ao grupo controle, ou seja, não realizaram tratamento com bisfosfonatos. A média de idade dos pacientes foi de 65 anos (20-92), sendo todos maiores de 18 anos de idade.

Os estudos [9,10] mostraram sete ocorrências de osteonecroses, sendo 6 casos de pacientes em uso de BFF (ONMAB) enquanto foi diagnosticado apenas 1 (0,03%) caso de osteonecrose sem uso da medicação (Tabela 1).

Dos 40 pacientes que usavam BFF IV, 5 desenvolveram ONMAB (12,5%) e dos 131 pacientes que utilizavam BFF por via oral apenas 1 desenvolveu ONMAB (0,76%). Com relação ao gênero, de um total de 146 mulheres, 3 (2,05%) desenvolveram ONMAB. E de 33 pacientes masculinos, 3 (9,09%) tiveram caso de ONMAB.

No estudo de Migliorati o tempo médio de uso para 13 pacientes recebendo BFF IV foi de 12 meses, e o tempo médio para BFF Oral de 32 pacientes foi de 84 meses. O artigo mostra que tempo de exposição de BFF não teve efeito significativo na reparação de mucosa (HR, 1.00; 95 percent CI, 0.99-1.00). Média de duração em pacientes com ONMAB (13.5, 7–49 meses) foi maior que em pacientes sem ONMAB (7.5, 1-96 meses), mas a diferença não obteve resultados significativamente estatísticos [9].

Estudos sem grupo controle

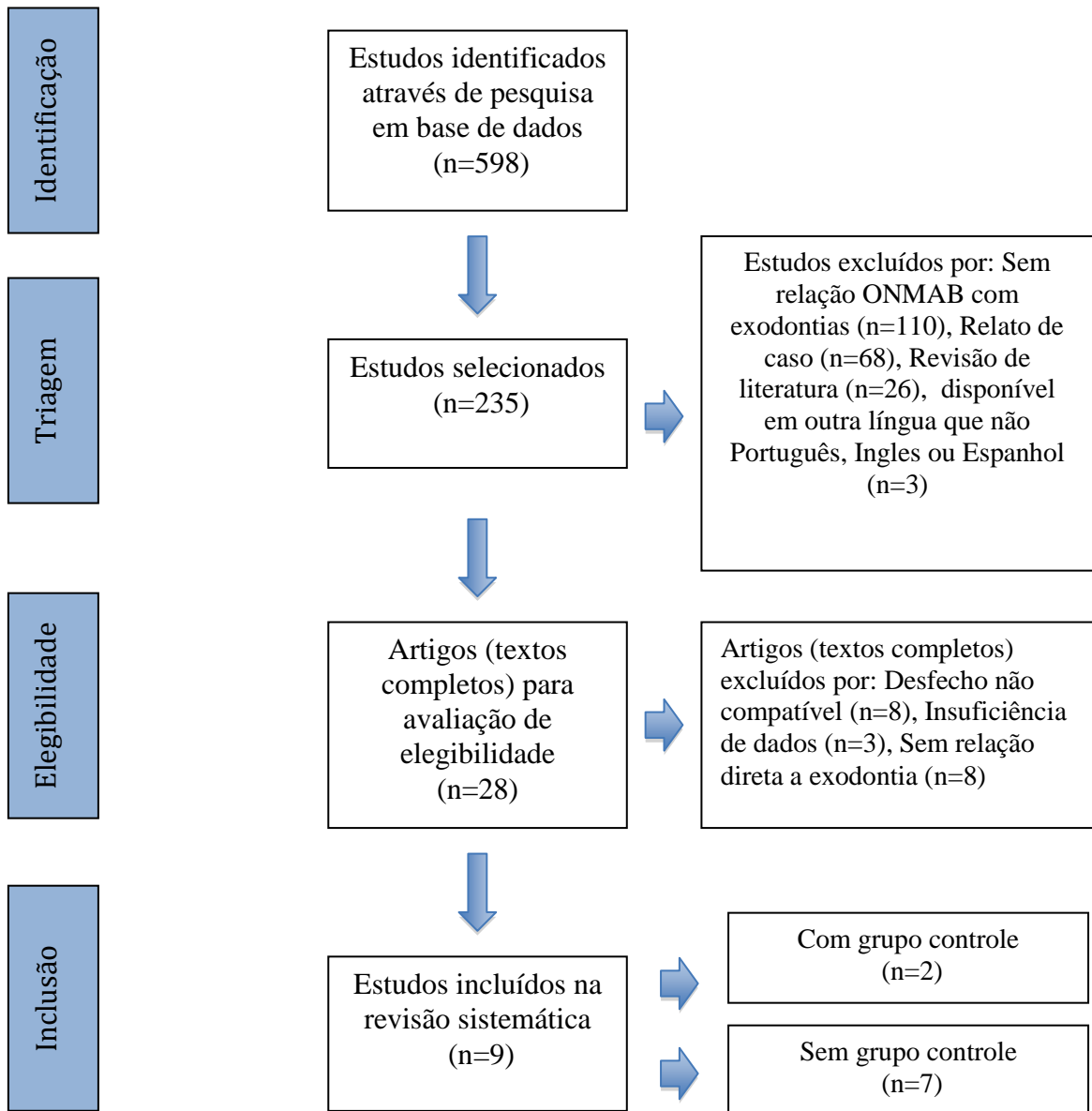
Dentre os estudos que não continham grupo controle, selecionou-se sete artigos, sendo quatro estudos coorte e três retrospectivos, publicados entre os anos de 2012 e 2015. Foram avaliados 815 pacientes (601 [73,74%] mulheres e 214 [26,25%] homens) em uso de bisfosfonato de via intravenosa e oral, com média de idade de 64,95 anos.

De toda a amostra, constatou-se 44 casos de ONMAB relacionados a extração dentária (5,40%), e em apenas um dos estudos não houve casos de ONMAB (Tabela 2).

Dos estudos que utilizaram BFF IV [13,14,19,20,22,25] foram avaliados 437 pacientes e 40 desenvolveram ONMAB (9,15%). Os estudos [14,16,20,25] subdividiram a ocorrência de osteonecrose relacionada a via de administração,

nestes, dos 462 pacientes avaliados, 21 (4,5%) casos de ONMAB estavam associados ao uso de BFF por via IV e 6 (1,29%) associados ao uso de via Oral.

Estes estudos sem grupo controle dificultaram a compilação dos resultados por terem ausência de informações, bem como falta de um delineamento experimental detalhado.



(Figura 1 – fluxograma do processo de revisão sistemática)

Autores	Yamazaki, T. et al	Migliorati, CA. et al
Título e ano de publicação	Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. 2012	Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. 2013
Revista	IJOMS	JADA
Tipo de Estudo	Coorte	Coorte
N da amostra	3216	92
Gênero	M: 1.703 H: 1.513	M: 60 H:32
Uso de Bisfosfonato	126 (M:103 H:23)	53 (M:43 H:10)
Não uso de Bisfosfonato (controle)	3090 (M: 1600 H:1490)	39 (M:17 H:22)
Via de administração	IV + ORAL	IV + ORAL
Idade	>20 Média=66 (20-88)	>18 Média=64 (32-92)
Desfecho		
Uso de BFF:	5 ONJ	1 ONJ
Não uso de BFF:	1 ONJ	
Metodologia de avaliação do desfecho	Segundo critérios da AAOMS	Tempo de cicatrização

(Tabela 1: Estudos da seleção final com grupo controle.)

M = Mulheres / H= Homens / ONJ= Osteonecrose em maxilares

Autores	Título e ano de publicação	Ano	Revista	Tipo de Estudo	N da amostra	Tipo de BFF	Média de Idade	Gênero	ONMAB
O'Connell, JE.; Ikeagwani, O; Kearns, GJ.	A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery?	2012	Irish Journal of Medical Science	Coorte	23	IV e Oral	59	M: 22 H: 1	0
Kato, GF. et al.	Evaluation of socket healing in patients undergoing bisphosphonate therapy: Experience of a single Institution.	2013	Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal	Retrospectivo	20	IV	62,2	M:16 H :4	4
Taylor, T. et al.	A study of 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at King's College Hospital.	2013	British Dental Journal	Retrospectivo	225	IV e Oral	62	M: 168 H: 57	13
Vescovi, P. et al.	Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy.	2013	Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal	Coorte	217	IV e Oral	68,72	M: 179 H: 38	5
Bodem, JP. et al.	Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction.	2015	Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery	Coorte	61	IV	65,65	M: 42 H: 19	8
Kos, M.	Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates.	2015	Archives of Medical Science	Retrospectivo	197	IV	66,59	M: 121 H: 76	11
Otto, S. et al.	Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?	2015	Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery	Coorte	72	IV e Oral	67,5	M: 53 H: 19	3

(Tabela 2. Resultado final dos estudos selecionados sem grupo controle.)

M = Mulheres / H= Homens

Discussão

Com a falta de consenso na literatura sobre a realizações de exodontias em pacientes usuários de BFF, percebeu-se ao decorrer da seleção, a dificuldade de encontrar estudos que tivessem como desfecho ONMAB relacionada apenas a extração dentária com grupos controles, refletindo em apenas 2 estudos na seleção final desse tipo de estudo. Os estudos [9,10] relatam que dos pacientes em uso de bisfosfonatos, apenas 6 desenvolveram ONMAB, enquanto 1 paciente do grupo controle desenvolveu a osteonecrose. Ainda, os estudos apontam que a média de tempo de uso dos BFF tanto de via IV quanto Oral, não influenciou a ocorrência de ONMAB.

Refere-se que a incidência de ONMAB foi significativamente associada ao tipo de BFF mas não com outros fatores potenciais de risco [10]. Isso indica que a ocorrência da osteonecrose pode estar mais relacionada ao uso da medicação com a presença da osteoporose do que simplesmente o uso do BFF [9,26].

Dentre o gênero, de um total de 395 pacientes do sexo feminino, 10 (2,5%) desenvolveram ONMAB e de 114 pacientes do sexo masculino, 13 (11,4%) desenvolveram ONMAB, todos por tratamento tanto por via oral quanto intravenosa. Devemos levar em consideração que essa maior porcentagem de homens que desenvolveram ONMAB pode ser associada ao maior numero destes serem usuários de terapia IV.

A média de idade de 62 a 65 anos foi similar para grande parte dos estudos sobre o assunto [11-19] sendo diretamente relacionado ao uso desses medicamentos, em via oral, para pacientes do sexo feminino [11-15], no que condiz ao tratamento de osteoporose.

A ocorrência de ONMAB nos demais estudos é condizente com o resultado da presente revisão sistemática, sendo baixa as complicações pós operatórias dos pacientes usuários de BFF por via Oral [10,12-14,19]. Porém, apresenta-se elevada e significativa sua ocorrência em usuários do BFF IV. Quando houve alguma complicação pós operatória os estudos [13,14] mostram que a maioria foi referida como primeiro estágio de ONMAB, conforme protocolo da AAOMS. Entretanto, há controvérsias sobre a classificação de qual estágio a ONMAB se encontra, podendo este nível I não ser considerado como ONMAB em alguns casos [15].

Observou-se ainda uma relação entre as ocorrências de ONMAB e procedimentos que necessitaram de osteotomia, chegando a ser 21,4% dos casos de ONMAB naqueles que passaram pelo procedimento, e ainda maior (33%) quando executado em mandíbula, devido a sua menor vascularização comparada a maxilla [13]. Além disso, outros fatores relacionados a osteonecrose são referentes ao tempo de uso, sendo recorrente em usuários por mais de 30 meses e a via de administração IV [13, 14, 19], no que discordam estudos com grupo controle [9-10].

O tempo médio de uso dos pacientes recebendo tratamento BFF oral excede àqueles recebendo a mesma terapia por via IV, relacionando-se diretamente as ocorrências de ONMAB, as quais foram maiores naqueles usuários que utilizaram-se dos BFF por mais tempo, como pode-se ver em estudos [9] onde a média de tempo de uso foi de 13.5 meses para os que desenvolveram ONMAB contra 7.5 meses de uso para aqueles que não desenvolveram ONMAB.

No que se refere a terapias pré-operatórias, artigos relacionam o baixo número de ocorrências de ONMAB como possível resultado de antibioticoterapia com Amoxicilina/Clavulanato de potássio ou Eritromicina (quando referida alergia a penicilina) [12-14,16]. Essa terapia antibiótica, pode ainda ser relacionada com o uso de clorexidina 0,2% uma vez ao dia em conjunto com higiene oral profissional de 2 a 3 semanas antes de cirurgias de exodontia, e a aplicação de clorexidina gel 1% depois da extração [21]. Porém, não há um consenso quanto à profilaxia da ONMAB, e quando ela ocorre é de difícil tratamento.

Estudos [14,23,24] ainda concordam que a terapia por via IV oferece maiores riscos de desenvolvimento de ONMAB nos pacientes submetidos à cirurgias orais, com predominância do sexo feminino, devido ao alto índice de câncer de mama, chegando a ser 6 vezes maior o risco de desenvolvimento de ONMAB em comparação a usuários controle [23]. Em contrapartida há evidências que mostram maior ocorrência de ONMAB em homens, relacionado a terapia por via IV dos BFF para tratamento de câncer de próstata [20,25].

Os autores afirmam que a via Oral mostra-se de um baixo risco para ocorrência de ONMAB [26] e a sua interrupção para realização de cirurgias orais, tais como extração dentária, traz potencialmente mais prejuízos a condição sistêmica do usuário do que o risco de desenvolvimento de ONMAB [27].

A osteoporose, principal causa do tratamento por BFF via Oral, tem um papel de maior influencia na ocorrência de ONJ quando comparada ao grupo controle. Porém, estudos comparam a incidência de ONMAB dentre os pacientes com osteoporose em tratamento com BFF e os que não eram submetidos a terapia, onde não houve diferença significativa no risco à ONMAB [26].

Conclusões

Os resultados desse estudo revelam que o risco de ocorrência de ONMAB têm-se mostrado preocupante. Dentre as ocorrências de ONMAB, são prevalentes em usuários idosos com média de idade de 65 anos e que utilizam da terapia de BFF por via IV, para tratamento de neoplasias malignas.

Não há evidencias que justifiquem a pausa do tratamento com a medicação para a realizações de extrações dentárias em usuários de BFF VO. Porém, é importante salientar que a ONMAB, quando ocorre, é de difícil tratamento. Já em pacientes em uso de BFF IV, torna-se claro o impedimento dos procedimentos cirúrgicos de exodontias. Quando este for eletivo, deve ser postergado ou não realizado.

Deve-se fazer a adequação da cavidade oral sempre que possível antes de qualquer tratamento com BFF, para que, dessa forma, diminua-se a exposição do paciente ao risco de desenvolvimento de ONMAB, bem como a manutenção de uma adequada higiene oral orientada por profissionais. É de fundamental importância que haja um acompanhamento dos pacientes submetidos a extração para que se monitore o processo de cicatrização da área operada.

Estudos clínicos longitudinais ainda precisam ser feitos, para que se tenha maiores evidencias sobre o assunto, visto que é recente a importância da discussão da relação entre BFF e ONJ e depara-se com a falta de embasamento científico dentro deste assunto.

Referências

1. Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115-1117.
2. Varun, B. R., Sivakumar, T. T., Nair, B. J., & Joseph, A. P. (2012). Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in breast cancer patients: A systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 16(2), 210.
3. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw—2009 Update. *Australian endodontic journal*, 35(3), 119-130.
4. Edwards, B. J., Gounder, M., McKoy, J. M., Boyd, I., Farrugia, M., Migliorati, C., & Singhal, S. (2008). Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *The lancet oncology*, 9(12), 1166-1172.
5. Fliefel, R., Tröltzsch, M., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 44(5), 568-585.
6. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938-1956.
7. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (2007). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(3), 369-376.
8. Anavi-Lev, K., Anavi, Y., Chaushu, G., Alon, D. M., Gal, G., & Kaplan, I. (2013). Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 115(5), 660-666.
9. Migliorati, C., Hewson, I., Lalla, R. V., Antunes, H. S., Estilo, C. L., Hodgson, B., ... & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 21(1), 333-341.
10. Yamazaki, T., Yamori, M., Ishizaki, T., Asai, K., Goto, K., Takahashi, K., ... & Bessho, K. (2012). Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 41(11), 1397-1403.
11. O’Connell, J. E., Ikeagwani, O., & Kearns, G. J. (2012). A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery?. *Irish journal of medical science*, 181(2), 237-242.
12. Saia, G., Blandamura, S., Bettini, G., Tronchet, A., Totola, A., Bedogni, G., ... & Bedogni, A. (2010). Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(4), 797-804.

13. Bodem, J. P., Kargus, S., Eckstein, S., Saure, D., Engel, M., Hoffmann, J., & Freudlsperger, C. (2015). Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(4), 510-514.
14. Otto, S., Tröltzsch, M., Jambrovic, V., Panya, S., Probst, F., Ristow, O., ... & Pautke, C. (2015). Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(6), 847-854.
15. Schubert, M., Klatte, I., Linek, W., Müller, B., Döring, K., Eckelt, U., ... & Hendricks, J. (2012). The Saxon Bisphosphonate Register—Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral oncology*, 48(4), 349-354.
16. Lopes, R. N., Jaguar, G. C., Silva, A. P., & Alves, F. A. (2013). Evaluation of socket healing in patients undergoing bisphosphonate therapy: Experience of a single Institution. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 18(4), e650.
17. Barasch, A., Cunha-Cruz, J., Curro, F. A., Hujuel, P., Sung, A. H., Vena, D., ... & Desaranayake, A. (2011). Risk factors for osteonecrosis of the jaws a case-control study from the CONDOR Dental PBRN. *Journal of dental research*, 90(4), 439-444.
18. Carini, F., Saggese, V., Porcaro, G., Barbano, L., & Baldoni, M. (2012). Surgical protocol in patients at risk for bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: clinical use of serum telopeptide CTX in preventive monitoring of surgical risk. *Annali di stomatologia*, 3(1), 31.
19. Kos, M. (2015). Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Archives of medical science: AMS*, 11(2), 319.
20. Vescovi, P., Meleti, M., Merigo, E., Manfredi, M., Fornaini, C., Guidotti, R., & Nammour, S. (2013). Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy.
21. Lodi, G., Sardella, A., Salis, A., Demarosi, F., Tarozzi, M., & Carrassi, A. (2010). Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(1), 107-110.
22. Otto, S., Schreyer, C., Hafner, S., Mast, G., Ehrenfeld, M., Stürzenbaum, S., & Pautke, C. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40(4), 303-309.
23. Zavras, A. I., & Zhu, S. (2006). Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis?. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 64(6), 917-923.
24. Gabbert, T. I., Hoffmeister, B., & Felsenberg, D. (2015). Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 141(4), 749-758.
25. Taylor, T., Bryant, C., & Popat, S. (2013). A study of 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at King's College Hospital. *British dental journal*, 214(7), E18-E18.
26. Huang, Y. F., Chang, C. T., Muo, C. H., Tsai, C. H., Shen, Y. F., & Wu, C. Z. (2015). Impact of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw on

- osteoporotic patients after dental extraction: a population-based cohort study. *PloS one*, 10(4), e0120756.
27. Hasegawa, T., Ri, S., Umeda, M., Komatsubara, H., Kobayashi, M., Shigeta, T., & Komori, T. (2013). The observational study of delayed wound healing after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 41(7), 558-563.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do estudo revelaram que o risco de ocorrência de Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de Bisfosfonatos têm se mostrado preocupante quanto a seu tratamento, o que requer uma atenção especial dos profissionais. Dentre as ocorrências, são prevalentes em usuários idosos com média de idade de 65 anos e que utilizam da terapia medicamentosa por via intravenosa, para tratamento de neoplasias malignas.

Não há evidências que justifique a pausa do tratamento para a realizações de intervenções cirúrgicas orais, tais como extrações dentárias, em usuários de Bisfosfonatos por via Oral. Em pacientes em uso do fármaco por via intravenosa, torna-se claro o impedimento dos procedimentos cirúrgicos invasivos, quando este for eletivo, devendo ser postergado ou cancelado.

Deve-se fazer a adequação da cavidade oral sempre que possível antes de qualquer tratamento com essa classe de medicamento, para que, dessa forma, diminua-se a exposição do paciente ao risco de desenvolvimento de Osteonecrose dos maxilares, bem como a manutenção de uma adequada higiene oral orientada por profissionais. É de fundamental importância que haja um acompanhamento dos pacientes submetidos a exodontias para que se monitore o processo de cicatrização da área operada.

Estudos clínicos longitudinais ainda precisam ser feitos, para que se tenha maiores evidências sobre o assunto, visto que é recente a importância da discussão da relação entre Bisfosfonatos e Osteonecrose de maxila e mandíbula o que culmina na falta de embasamento científico dentro deste assunto.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS: Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, p.369, 2007.

ANAVI-LEV, K. et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, St. Louis, v.115, no. 5, p. 660-666, 2013.

DE CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn. Tratamento**, São Paulo, v.18. n.1, p.38-44, 2013.

JANOVSKÁ, Z. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy. **Acta Medica (Hradec Kralove)**, Hradec Králové, v. 55, no. 3, p.111-115, 2012.

LO, J. C. et al Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 68, no. 2, p. 243-253, 2010.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 61, no. 9, p.1115-1117, 2003.

MAVROKOKKI, T. et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, no. 3, p. 415-423, 2007.

RUGGIERO, S. L.; 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.**, St. Louis, v.102, no. 4, p. 433-441, 2006.

STONE, PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. **Appl Nurs Res.**, Philadelphia, v.15, no. 3, p.197-198, Aug. 2002.

WATTS, N. B. Long-term risks of bisphosphonate therapy. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v. 58, no. 5, p.523-529, 2014.

WYATT, J.; GULY, H. Identifying the research question and planning the project. **Emerg. Med J.**, London, v. 19, no. 4, p.318-21, July 2002.