



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

O risco de osteonecrose dos maxilares associado aos bifosfonatos

Emmanuelle Marie Simone Khayat

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

—

Gandra, Julho de 2023

Emmanuelle Marie Simone Khayat

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)**

O risco de osteonecrose dos maxilares associado aos bifosfonatos

Trabalho realizado sob a Orientação do **Dr. João Fontes Pereira**

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

AGRADECIMENTOS

Primeiro, gostaria de agradecer ao meu orientador de tese, o Dr. João Fontes Pereira, pela sua disponibilidade e a sua preciosa ajuda durante este trabalho.

Agradeço também à CESPU e aos meus professores por me permitirem estudar medicina dentaria e descobrir a cultura portuguesa.

Merci à mes parents de m'avoir toujours soutenu dans cette expérience et d'avoir eu une totale confiance en moi. Sans eux, je n'aurai jamais pu accomplir tout ce que j'ai fait jusqu'à aujourd'hui. J'espère les avoir rendu fière.

A ma binôme, Lucile, mais surtout mon amie, merci d'avoir toujours eu les mots pour me rassurer et me pousser vers le haut, je n'ai aucun doute que tu seras une dentiste exceptionnelle.

A mes amis, Esther, Iris, Jonas, Clara, Romy et tous les autres, merci d'avoir été présent et de m'avoir apporté votre bonne humeur. Ces beaux moments me manqueront.

Merci à mon papi qui m'a encouragé depuis la première année et qui était si fière du parcours que j'ai choisi....

RESUMO

Introdução: A osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos é uma condição potencialmente grave que afeta pacientes em tratamento da osteoporose com bifosfonatos, caracterizada pela necrose do tecido ósseo dos maxilares.

Objetivo: O objetivo desta revisão integrativa é apresentar os diferentes fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes tratados com bifosfonatos.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed Advanced Search Builder, com o objetivo de efetuar uma revisão integrativa. Os artigos foram selecionados com base na aplicação de critérios de inclusão e exclusão específicos.

Resultados: Dos 1238 artigos obtidos, 58 obedeceram aos critérios de inclusão após leitura do título e resumo. Após leitura completa, 41 não eram relevantes para o estudo e, foram adicionados 6 artigos relevantes para a revisão teórica do trabalho. Assim, 23 artigos foram incluídos nesta revisão integrativa.

Discussão: Existem diferentes fatores de risco associados a OMIB tais como: a potência do bifosfonato, os fatores periodontais, as extrações dentárias, o consumo de glicocorticoides, a anatomia local, bem como a saúde oral do paciente. É aconselhável que o paciente seja submetido a uma avaliação dentária antes de iniciar o tratamento com BFs, com o objetivo de identificar e eliminar possíveis focos de infecção locais.

Conclusão: A incidência da OMIB tem vindo a aumentar nas últimas décadas com o envelhecimento da população, tornando-se, por isso, numa preocupação o conhecimento dos múltiplos fatores de risco associados ao surgimento da OMIB, bem como a implementação de medidas preventivas eficazes.

Palavras-chaves: “diagnosis”, “drug therapy”, “etiology”, “pathology”, “prevention and control”, “bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”.

ABSTRACT

Introduction: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws is a potentially serious condition affecting patients on antiresorptive treatment with bisphosphonates, characterized by the death of jawbone tissue.

Aim: The aim of this integrative review is to present the different risk factors for the development of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates.

Material and Methods: An electronic literature search was conducted in the PubMed Advanced Search Builder to perform an integrative review. The articles were selected thanks to specific inclusion and exclusion criteria.

Results: Of the 1238 articles obtained, 58 fit the inclusion criteria after reading the title and abstract. Finally, after full reading, 41 were not relevant for the study and 6 articles were chosen to help the work. Thus, 23 articles were included in this integrative systematic review.

Discussion: There are different risk factors associated with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws such as: bisphosphonate potency, periodontal factors, tooth extractions, glucocorticoid use, local anatomy, and patient's oral health. It is advisable that the patient undergoes a dental evaluation before starting treatment with BFs, to identify and eliminate possible local foci of infection.

Conclusion: The incidence of OMIB has been increasing in recent decades with the aging population, making it a significant concern to understand the multiple risk factors associated with the onset of OMIB, as well as to implement effective preventive measures.

Keywords: “diagnosis”, “drug therapy”, “etiology”, “pathology”, “prevention and control”, “bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”.

ÍNDICE GERAL:

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS	3
3. MATERIAIS E MÉTODOS	4
3.1 MÉTODO PICO:.....	4
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	5
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:	5
4. RESULTADOS.....	7
5. DISCUSSÃO	16
5.1. REABSORÇÃO ÓSSEA FISIOLÓGICA	16
5.2. OS BIFOSFONATOS.....	16
5.2.1.Estrutura dos bifosfonatos.....	17
5.2.2Mecanismos de Ação.....	17
5.2.3.Apresentação dos fármacos	18
5.3. OSTEONECROSE DOS MAXILARES	19
5.3.1.Fisiopatologia	19
5.3.2.Classificação	20
5.3.3.Fatores de risco	22
5.3.4.Diagnóstico.....	27
5.3.5.Prevenção	30
5.3.6.Tratamento.....	32
6. CONCLUSÃO.....	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
8. ANEXOS	44

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1 – Fluxograma.....	6
Figura 2 – Representação esquemática da remodelação óssea	16
Figura 3 – Estrutura da molécula do pirofosfato e da molécula de bifosfonato. ..	17
Figura 4 – Imagem intraoral apresentando exposição do osso necrótico	28
Figura 5 – tratamento cirúrgico.....	34

ÍNDICE DE TABELAS:

Tabela 1 – Visão global dos resultados dos artigos selecionados	7
Tabela 2 – Classificação da OMIB.....	21
Tabela 3 – Estratégia Terapêutica da OMIB seguinte a AAOMS	32

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS:

AAOMS: Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais

ATM: articulação temporomandibular

AZ: ácido zoledrônico

BFs: bifosfonatos

CBCT: cone beam

CTX: telopeptídeo C das ligações cruzadas de colagénio tipo 1

I.V: intravenosa

LLLT: lasers de baixa intensidade

NTX: telopeptídeo N de colagénio de tipo 1

OMIB: osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos

OPT: ortopantomografia

PRFC: plasma rico em fatores de crescimento

PTH: hormona da paratiróide

TPDT: teriparatida

1. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são medicamentos prescritos como agentes capazes de suprimir a atividade osteoclástica e como analgésicos da dor óssea, melhorando a qualidade de vida e prevenindo complicações esqueléticas em pacientes que sofrem de alterações osteolíticas, como mieloma múltiplo, hipercalcemia relacionada à malignidade, metástases ósseas de tumores primários, como o cancro de mama, próstata e pulmão, osteoporose, doença de Paget, osteogénese imperfeita e displasia fibrosa. Com o aumento do uso prolongado dos bifosfonatos, foram observados os primeiros relatos de complicações orais relacionadas com o seu uso.¹

Em 2003, Marx relatou pela primeira vez a necrose avascular da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos. Desde então, um número crescente de relatórios tem sido publicado sobre a necrose dos maxilares associada ao tratamento com bifosfonatos, conhecida como “osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos” (OMIB).²

Em 2009, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) propôs critérios de diagnóstico para a OMIB, que incluem a exposição persistente do osso maxilar por um período superior a oito semanas. Em 2014, a AAOMS atualizou os critérios de diagnóstico para incluir a exposição óssea ou presença de fístula intra ou extra oral, que permita acesso ao osso, na região maxilofacial com duração superior a 8 semanas. O nome de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos foi alterado para osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos, devido ao aumento do número de casos de osteonecrose associados a outras terapias antireabsortivas e antiangiogénicas.³

A patogénese da OMIB ainda não é totalmente compreendida, mas provavelmente é causada por vários fatores como, inibição dos osteoclastos, redução da vascularização, toxicidade direta nos tecidos moles, cicatrização inadequada de feridas, microfissuras nos ossos, inflamação e infeção.⁴

A gestão da OMIB é um assunto controverso, uma vez que não há diretrizes claras ou comprovadas para o tratamento dessa doença, o que torna o

diagnóstico e o tratamento numa tarefa desafiadora para os profissionais de saúde, já que as intervenções cirúrgicas e médicas podem não eliminar o processo de necrose óssea. O objetivo do tratamento é preservar a qualidade de vida dos pacientes que estão em risco de desenvolver a osteonecrose dos maxilares ou que já apresentam a doença ativa, através do controle da dor, gestão de infeções e prevenção do desenvolvimento de novas áreas de necrose.⁵

Os bifosfonatos são frequentemente utilizados como a primeira linha de tratamento para prevenir a reabsorção óssea e são recomendados para pacientes com osteoporose ou alto risco de fraturas. À medida que a população idosa cresce, o uso de medicamentos para tratar doenças crónicas, inflamatórias, autoimunes e sistémicas tem aumentado. Prevê-se que a população de idosos com mais de 60 anos aumente de 11% para 22% até 2050, e o uso de medicamentos antireabsorptivos deve acompanhar essa tendência, o que pode conduzir a um aumento significativo da incidência de osteonecrose dos maxilares.⁶

Devido ao impacto negativo da OMIB na qualidade de vida dos pacientes, é crucial que os médicos e os médicos dentistas compreendam os fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença, a fim de prevenir a sua ocorrência.⁷

2. OBJETIVOS

- O **objetivo principal** desta revisão integrativa foi apresentar os diferentes fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes tratados com bifosfonatos.

Neste estudo, também foram considerados **outros objetivos** tais como:

- determinar os meios que estão à disposição para o diagnóstico da osteonecrose dos maxilares.
- conhecer os métodos de prevenção para reduzir a prevalência da doença.
- identificar os diferentes tratamentos disponíveis para pacientes com osteonecrose dos maxilares.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O seguinte trabalho consistiu numa revisão bibliográfica integrativa na qual foi feita uma pesquisa eletrónica de artigos científicos na base de dados do PubMed database usando a seguinte combinação de palavras-chave:

((Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw) AND (diagnosis)) OR
((Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw) AND (drug therapy)) OR
((Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw) AND (etiology)) OR
((Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw) AND (pathology)) OR
((Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw) AND (prevention and control)).

A seleção dos artigos seguiu os critérios de inclusão/exclusão.

Critérios de elegibilidade:

3.1 Método Pico:

- População :

Quais são as características do paciente ou da população?

Pacientes com cancro ou osteoporose.

Em que condição ou doença está inserido/incluído?

Pacientes tratados com bifosfonatos e afetados por osteonecrose dos maxilares.

- Intervenção :

O que pretende avaliar no paciente?

Avaliar os fatores de risco do desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

- Comparação :

Qual é a alternativa a esta intervenção?

Comparar os dados com os dos pacientes saudáveis.

- Outcomes :

Quais são os resultados relevantes?

☐ Determinar medidas que previnam a osteonecrose dos maxilares, assim como, dotar o Médico Dentista dos protocolos de atuação perante pacientes tratados com bifosfonatos.

3.2 Critérios de inclusão:

- Artigos cujos resumos foram considerados reveladores e destacando os impactos orais do tratamento com bifosfonatos orais e endovenosos.
- Estudos realizados em seres humanos entre os 26 e 95 anos tratados com bifosfonatos.
- Artigos em inglês.
- Artigos publicados entre 2013 e 2021.

3.3 Critérios de exclusão:

- Artigos com resumos considerados não pertinentes para este trabalho.
- Estudos realizados noutras espécies animais que não humanos.
- Artigos que não sejam em inglês.
- Estudos anteriores ao ano 2013.
- Pacientes com terapêutica com Denosumab.

Formulação da pergunta de pesquisa

“Quais são os riscos da osteonecrose dos maxilares associados à utilização de bifosfonatos?”

A pesquisa inicial resultou na identificação de 1238 artigos. Destes, 990 artigos foram eliminados por não obedecerem aos critérios de inclusão. Após análise dos títulos e resumos, 58 dos 248 artigos restantes e potencialmente relevantes foram selecionados para a leitura completa. Destes, 41 foram excluídos após leitura completa por não terem o conteúdo definido pelos critérios de inclusão. Assim, 17 artigos foram considerados relevantes para o nosso estudo.

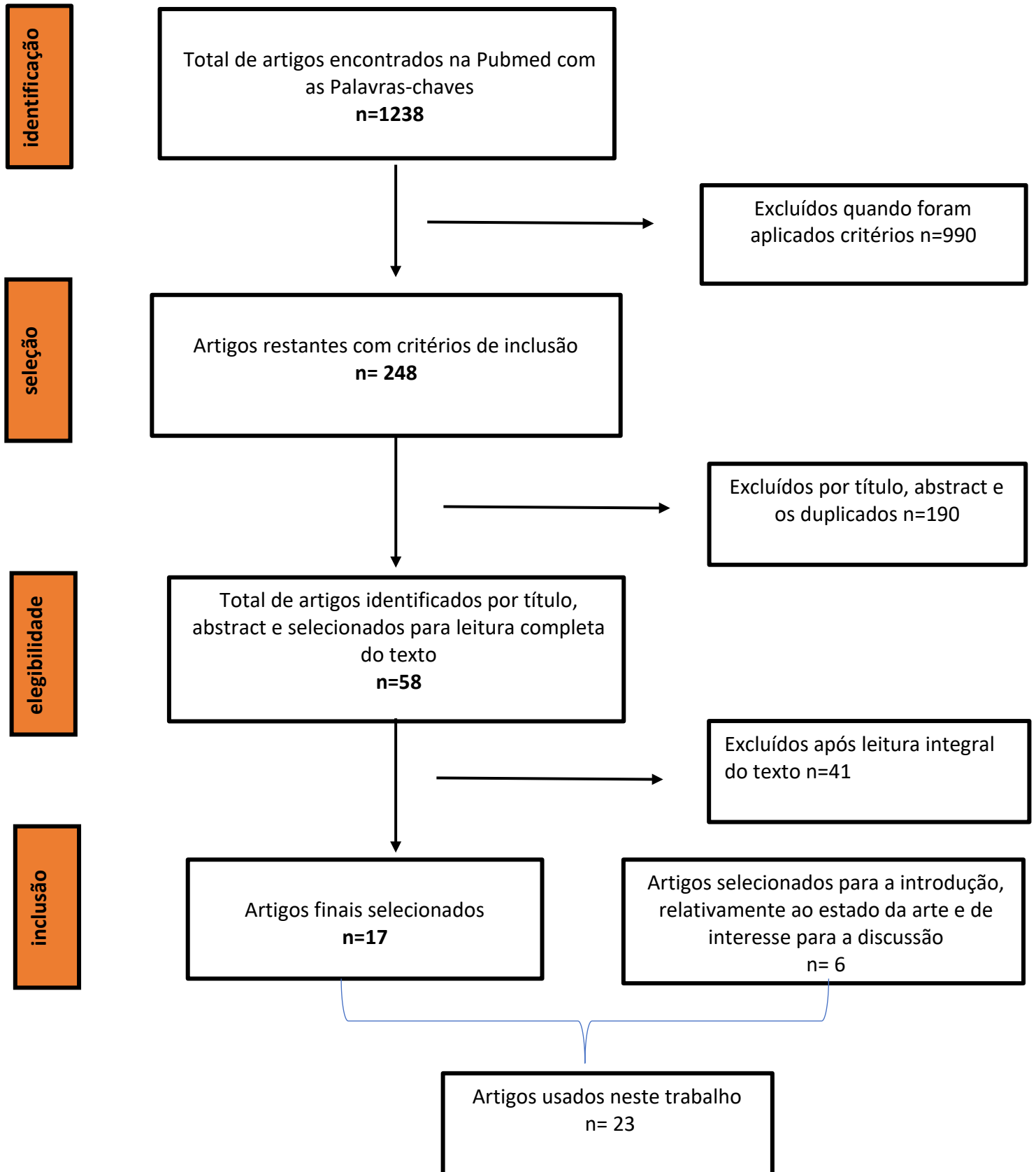


Figura 1 – Fluxograma

4. RESULTADOS

Os 17 artigos obtidos segundo o fluxograma para esta revisão foram lidos e avaliados individualmente quanto aos objetivos deste estudo. Estes artigos finais são apresentados na tabela seguinte, com **informações gerais** (título, nomes dos autores, ano de publicação, tipo de estudo), **objetivos**, **métodos de investigação** (população do estudo, medicação usada, critérios específicos ao estudo), **resultados** significativos ou não significativos e, por fim, **conclusões**.

Tabela 1 – Visão global dos resultados dos artigos selecionados pelo nosso estudo

ARTIGOS	OBJETIVOS	MÉTODOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
<p><i>Título:</i> Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws</p> <p><i>Autores:</i> Yoshida D, Yamashita Y, Nakamichi I, Tanaka T, Yamauchi K, Yamamoto N, Nogami S, Kaneuji T, Mitsugi S, Sakurai T, Kyomiya H, Tomiyaga K, Morimoto Y, Takahashi T</p> <p><i>Ano:</i> 2013</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Case Reports</p>	<p>Avaliar se as injeções semanais de teriparatida são tão eficazes quanto as injeções diárias de teriparatida para o tratamento da OMIB em estágio 3.</p>	<p>2 pacientes com OMIB em estágio 3 foram tratados, um com injeções semanais de TPTD e o outro com injeções diárias de TPTD.</p> <p>Alterações nos níveis de soro NTX e soro N-propéptidos terminais de colagénio de tipo I (P1NP) foram estudados.</p>	<p>Ambos os pacientes apresentaram cobertura completa dos defeitos intraorais após 3 meses de tratamento com TPTD.</p> <p>O nível de NTX aumentou ligeiramente em ambos os pacientes enquanto o nível sérico de P1NP diminuiu após o início do tratamento com TPTD semanal e aumentou 2 meses após o início do tratamento com TPTD diário.</p>	<p>Ambas as opções de tratamento foram eficazes, concluindo assim que o regime de tratamento pode ser escolhido de acordo com a condição específica do paciente.</p> <p>Quando um doente em estágio 3 não melhora com tratamento conservador e não há outras contra-indicações médicas, a opção de TPTD diária ou semanal deve ser considerada.</p>

<p><i>Título:</i> - Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy</p> <p><i>Autores:</i> Vescovi P, Melati M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, Nammour S.</p> <p><i>Ano:</i> 2013</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Case series</p>	<p>Demonstrar se a utilização do laser Nd:YAG após extração dentária em pacientes tratados com BFs pode ser eficaz na prevenção da OMIB.</p>	<p>Foram realizadas 589 extrações em 217 pacientes (cancerosos e não cancerosos) sob terapia oral ou I.V de BFs.</p> <p>Medidas de higiene oral foram fornecidas uma semana antes das extrações e uma prescrição de amoxicilina foi iniciada três dias antes e continuou durante duas semanas após a extração. Foram recomendadas lavagens orais com clorexidina três vezes ao dia.</p> <p>Os pacientes receberam 5 aplicações de laser Nd:Yag durante 1 minuto no local de pós-extração uma vez por semana durante 6 semanas.</p>	<p>15 de 217 pacientes tiveram a cicatrização do alvéolo após a extração, num período máximo de 8 semanas, e uma exposição óssea mínima foi observada em 5 extrações dentárias realizadas em doentes com cancro.</p> <p>A gestão dessas complicações foi baseada em terapias antissépticas com amoxicilina e metronidazol, além da terapia com laser Nd:Yag. O encerramento das feridas foi obtido dentro de dois meses por meio de uma única intervenção de curetagem e aplicação com laser Er:YAG.</p>	<p>A combinação de tratamento antibiótico, aplicação de LLLT e um protocolo profilático adaptado tem sido eficaz na prevenção de OMIB em pacientes tratados com BFs após extrações dentárias e na limitação da propagação de infeções dentarias em pacientes já afetados por doenças sistémicas.</p>
<p><i>Título</i> Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws</p> <p><i>Autores</i> Lee LW, Hsiao SH, Chen LK</p> <p><i>Ano:</i> 2014</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Clinical Trial</p>	<p>Avaliar a eficácia do tratamento da OMIB através de abordagens cirúrgicas conservadoras ou agressivas, bem como avaliar se a administração concomitante de esteróides ou o tabagismo podem interferir na remissão de lesões de OMIB.</p>	<p>40 pacientes com OMIB foram divididos em quatro grupos diferentes. O grupo 1 continha 10 pacientes com medicação concomitante de corticosteróides, mas sem hábito de fumar. O grupo 2 continha 10 pacientes com hábito de fumar, mas sem medicação concomitante de corticosteróides. Os grupos 3 e 4 consistiam cada um em 10 pacientes sem medicação concomitante de corticosteróides e sem hábito de fumar. Os pacientes dos grupos 1, 2, e 3 receberam tratamento conservador, incluindo cobertura antibiótica, irrigação com solução antibacteriana, e desbridamento cirúrgico menor. Pacientes do Grupo 4 foram tratados com excisão cirúrgica agressiva de segmento ósseo necrótico.</p>	<p>O tratamento conservador exigiu um período médio mais longo para alcançar a remissão completa da lesão de OMIB, em comparação ao tratamento cirúrgico agressivo.</p> <p>Pacientes com medicação concomitante de corticosteróides ou com o hábito de fumar tabaco demoraram mais tempo a obter uma remissão completa da OMIB em comparação com aqueles sem estas condições.</p>	<p>Abordagens cirúrgicas conservadoras e agressivas podem resultar em tratamento bem-sucedido das lesões de OMIB.</p> <p>O tratamento cirúrgico agressivo necessita de uma duração média mais curta para alcançar uma remissão completa das lesões do que o tratamento conservador.</p> <p>A administração concomitante de corticosteróides ou o tabagismo podem prolongar a duração necessária para a remissão completa de OMIB.</p>

<p><i>Título:</i> Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw</p> <p><i>Autores:</i> Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornari C, Nammour S, Mergoni G, Sarraj A, Bagan JV</p> <p><i>Ano:</i> 2014</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Retrospective Study</p>	<p>Determinar a eficácia do tratamento cirúrgico conservador para a OMIB de estágio I.</p>	<p>63 pacientes tratados para o estágio I da OMIB foram incluídos neste estudo. Intervenções cirúrgicas foram realizadas sob analgesia local em pacientes que não responderam a tratamentos não invasivos por um período de seis meses. O objetivo da intervenção é a eliminação completa do osso necrótico, seguida pela cobertura do tecido saudável com o tecido mole vascularizado do retalho.</p>	<p>O tratamento cirúrgico conservador está associado a um maior número de sítios curados nos doentes estudados. A cura completa foi observada em 92,6% dos locais tratados cirurgicamente.</p>	<p>O tratamento de pacientes afetados pela exposição óssea mínima, com estratégias cirúrgicas conservadoras, possivelmente com laser, pode resultar num controle importante da doença a longo prazo.</p>
<p><i>Título:</i> Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide</p> <p><i>Autores:</i> Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera S, Gómez C</p> <p><i>Ano:</i> 2014</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Comparative Study</p>	<p>Descrever e comparar a evolução dos pacientes afetados por OMIB tratados com plasma rico em fatores de crescimento ou teriparatida</p>	<p>Todos os pacientes foram tratados com PRFC ou teriparatida.</p> <p>Os 5 doentes do Grupo A (recidivas múltiplas apesar da cirurgia com resultados negativos) receberam PRFC na cavidade óssea. A antibioterapia pós-cirúrgica foi prescrita a todos os pacientes com amoxicilina/ ácido clavulânico durante 15 dias. Estes foram avaliados a cada 15 dias durante os três meses seguintes.</p> <p>Os 4 doentes do Grupo B (recidivas múltiplas apesar da cirurgia/condição que não permite a realização de mais cirurgias) receberam teriparatida em injeção subcutânea com uma duração máxima de 10 meses.</p>	<p>Todos os pacientes do grupo A mostraram uma resolução completa da OMIB.</p> <p>Nos dois pacientes sem cirurgia prévia do grupo B, a dor e a infeção foram controladas, mas a exposição óssea permaneceu. Em relação aos dois pacientes com história clínica de recidiva após cirurgias anteriores do grupo B, um não apresentou nenhuma alteração com exposição óssea persistente, enquanto o outro apresentou uma resolução completa da OMIB.</p>	<p>O plasma rico em fatores de crescimento mostrou melhores resultados do que a teriparatida no tratamento da OMIB recorrente.</p>

<p><i>Título:</i> Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw</p> <p><i>Autores:</i> Thunigere Math V, Michalowitz BS, Hodges JS, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, Gopalakrishnan R.</p> <p><i>Ano:</i> 2014</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Comparative Study</p>	<p>Avaliar a associação entre medidas clínicas e radiográficas de doença periodontal e o desenvolvimento de OMIB.</p>	<p>Pacientes com cancro com idade superior a 30 anos que receberam terapia I.V de bifosfonatos foram elegíveis para o estudo.</p> <p>25 pacientes com OMIB foram pareados com 48 pacientes controlos. Examinadores treinados mediram a profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem em todos os dentes, exceto terceiros molares, e índices gengivais e de placa em seis dentes indicadores. A altura do osso alveolar foi medida a partir da ortopantomografia. O número médio de injeção de BFs foi significativamente maior em casos de OMIB em comparação com controlos.</p>	<p>A OMIB foi observada com mais frequência na mandíbula do que na maxila, e a extração dentária foi identificada como principal fator de risco.</p> <p>Casos e controlos diferiram significativamente para: o número de dentes perdidos, o nível de inserção clínica médio e a percentagem de locais com nível de inserção clínica ≥ 3 mm. Os participantes com OMIB tiveram significativamente menos suporte ósseo alveolar do que os controlos.</p> <p>O número de injeções de BFs e a altura óssea média foram significativamente associados a OMIB.</p>	<p>Injeções de BFs, maior nível de inserção clínica e perda óssea alveolar estão associados ao risco aumentado de OMIB em pacientes com cancro que receberam bifosfonatos I.V.</p>
<p><i>Título:</i> Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates</p> <p><i>Autores:</i> Shintani T, Hayashido Y, Mukasa H, Akagi E, Hoshino M, Ishida Y, Hamana T, Okamoto K, Kanda T, Koizumi K, Yoshida Y, Tani R, Toratani S, Okamoto T</p> <p><i>Ano:</i> 2015</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Comparative Study</p>	<p>Comparar o prognóstico entre pacientes tratados com BFs orais e I.V após terem sido tratados para a OMIB.</p>	<p>59 pacientes com OMIB foram incluídos: 29 tinham tomado BFs orais e 30 tinham tomado BFs IV.</p> <p>Todos os pacientes tinham interrompido a utilização dos BFs no diagnóstico de OMIB e receberam tratamentos conservadores com avaliação mensal durante 1 ano.</p>	<p>Os sintomas foram atenuados em 10 pacientes no grupo dos BFs orais e em 5 pacientes no grupo dos BFs I.V com a aplicação de antibióticos e de colutório.</p> <p>Mais de 90% dos pacientes tratados com BFs orais apresentaram cura, enquanto 50% dos pacientes tratados com BFs I.V não apresentaram melhorias.</p>	<p>O número de pacientes com OMIB que foram curados completamente foi significativamente maior no grupo de BFs orais do que no grupo de BFs intravenosos.</p>

<p><i>Título:</i> Temporal correlation between bisphosphonate termination and symptom resolution in osteonecrosis of the jaw: a pooled case report analysis</p> <p><i>Autores:</i> Hinson AM, Siegel ER, Stack BC Jr</p> <p><i>Ano:</i> 2015</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Comparative Study</p>	<p>Avaliar o impacto da cessação de BFs na cura da OMIB e da exposição óssea.</p>	<p>84 pacientes com OMIB foram incluídos: 21 pararam os BFs antes do início do tratamento, 38 pararam no início do tratamento e 25 pararam mais tarde durante o tratamento ou nunca interromperam.</p> <p>Esses grupos foram comparados em relação ao tempo de recuperação da exposição óssea e dos sintomas da doença.</p>	<p>Os pacientes que continuaram o uso de BFs após o início do tratamento apresentaram um atraso significativo na resolução dos sintomas (mediana de 12 meses) em comparação com aqueles que interromperam os BFs antes (3 meses) e no início (6 meses) do tratamento.</p>	<p>Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o uso de BFs após o diagnóstico estabelecido de OMIB para evitar atrasos na resolução dos sintomas maxilofaciais, que podem ser de aproximadamente 6 meses.</p>
<p><i>Título:</i> Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction</p> <p><i>Autores:</i> Boden JP, Kargus S, Edstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, Freudsperger C</p> <p><i>Ano:</i> 2015</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Comparative Study</p>	<p>Avaliar a incidência da OMIB após extrações dentárias utilizando um protocolo cirúrgico padronizado em pacientes que estão em alto risco de desenvolver a OMIB.</p>	<p>Os pacientes de alto risco foram definidos como aqueles que receberam bisfosfonato I.V devido a uma doença maligna. Todos os dentes foram removidos utilizando um protocolo cirúrgico padronizado. O tratamento perioperatório adjuvante incluiu profilaxia antibiótica intravenosa iniciada pelo menos 24 horas antes da cirurgia, um tubo de alimentação gástrica e bochecho com clorexidina (0,12%) três vezes por dia. Durante o período de acompanhamento, os pacientes foram examinados a cada 4 semanas para verificar o desenvolvimento da OMIB.</p>	<p>Em 61 pacientes foram extraídos um total de 184 dentes. Em oito pacientes (13,1%) desenvolveu-se a OMIB durante o acompanhamento. Um maior risco de desenvolvimento da OMIB foi encontrado em pacientes onde foi necessária uma osteotomia adicional (21,4% vs. 8,0%), especialmente para osteotomia da mandíbula. Parâmetros como a duração da profilaxia antibiótica intravenosa, a utilização de um tubo de alimentação gástrico e a duração da terapia de BFs intravenosa não tiveram qualquer impacto estatístico sobre o desenvolvimento da OMIB.</p>	<p>Apresenta um protocolo para a extração dentária em pacientes que tomam BFs I.V, em conjunto com um tratamento perioperatório adjuvante, o que permitiu reduzir o risco para a OMIB pós-operatória ao mínimo.</p>

<p><i>Título:</i> Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid - A prospective study over 6 years</p> <p><i>Autores:</i> Müde T, Deppe H, Hein J, Wolff KD, Mitchell DA, Kesting MR, Retz M, Geschwend JE, Thaligott M</p> <p><i>Ano:</i> 2016</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Clinical Study</p>	<p>Explorar o efeito preventivo de um tratamento profilático oral e maxilofacial para reduzir OMIB em pacientes com cancro da próstata tratados com ácido zoledrónico</p>	<p>Todos os 253 doentes foram examinados prospectivamente antes do início da terapia com ácido zoledrónico injetável e distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Os 163 pacientes do grupo A foram monitorizados e tratado quando considerado necessário pelo dentista do paciente e reavaliados uma vez por ano. Os 90 pacientes do grupo B foram acompanhados e tratados, quando necessário, pelos autores com intervalos de 12 semanas. As extrações necessárias foram realizadas durante a terapia de BFs com profilaxia antibiótica.</p>	<p>Os doentes do grupo A foram avaliados 3,2 vezes, enquanto o grupo B foi avaliado 6,8 vezes.</p> <p>Foi observada uma maior proporção de extração dentária no grupo B. OMIB foi detetada em 38 pacientes do grupo A e em 2 pacientes do grupo B, revelando um risco relativo 2,59 vezes maior para o grupo A.</p> <p>No grupo A, extrações foram um fator de risco significativo para o desenvolvimento da OMIB.</p>	<p>O tratamento preventivo oral e maxilofacial antes da aplicação dos BFs combinado com o acompanhamento dentário trimestral reduz significativamente a ocorrência e o risco de OMIB em pacientes com cancro da próstata.</p>
<p><i>Título:</i> Radiographic Findings of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Comparison with Cone-Beam Computed Tomography and Panoramic Radiography</p> <p><i>Autores:</i> Demir A, Pekiner FN</p> <p><i>Ano:</i> 2017</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Comparative Study</p>	<p>Avaliar a eficácia da deteção da OMIB entre o cone beam e a ortopantomografia.</p>	<p>27 pacientes tratados com BFs, com exposição óssea persistente, foram selecionados para este estudo e classificados por estágio. CBCT e OPT foram avaliadas através da divisão das mandíbulas em 6 segmentos.</p>	<p>As deteções de CBCT são superiores às da OPT na maioria dos aspetos, exceto na deteção da persistência do alvéolo.</p> <p>No OPT, as anomalias mais comuns foram a esclerose e a osteólise, enquanto no CBCT, foram a irregularidade do córtex, a esclerose e a osteólise.</p>	<p>O CBCT combinado com o exame clínico pode ser utilizado eficazmente para determinar os limites das áreas afetadas, especialmente em casos avançados de OMIB.</p> <p>A escolha da técnica de imagem adequada depende do caso específico e da avaliação clínica do paciente.</p>

<p><i>Título:</i> A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors</p> <p><i>Autores:</i> Manfredi M, Mergoni G, Goldoni M, Salvagni S, Merigo E, Meleti M, Vescovi P</p> <p><i>Ano:</i> 2017</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> retrospective longitudinal study</p>	<p>Avaliar a incidência e os fatores de risco da OMIB num grupo de pacientes tratados com AZ para metástases ósseas de tumores sólidos e inscritos em um programa dentário preventivo.</p>	<p>Inclui os pacientes programados para receber terapia AZ ou já em Terapia com AZ para metástases ósseas.</p> <p>156 pacientes foram submetidos a observação clínica e exame de ortopantomografia.</p> <p>Todos os pacientes foram aconselhados a submeter-se a um exame dentário de 4 em 4 meses e a uma revisão profissional de higiene oral a cada 6 a 12 meses. Os pacientes examinados antes do início da terapia com AZ receberam cuidados dentários específicos para prevenir a ocorrência de OMIB.</p>	<p>17 dos 156 doentes desenvolveram um OMIB. Os possíveis fatores de risco foram receber prevenção dentária específica após o início da terapia com ácido zoledrônico, presença de doenças periodontais graves e extrações dentárias.</p> <p>Os pacientes que iniciaram o programa dentário preventivo antes do início da terapia com AZ (grupo 2) tendem a não desenvolver OMIB a longo prazo em comparação com os pacientes do grupo 1, que iniciaram o programa dentário preventivo após o início da terapia com AZ.</p> <p>As extrações dentárias desempenharam um papel importante no início da OMIB, especialmente dois anos após a primeira administração de ácido zoledrônico.</p>	<p>Este estudo demonstrou a importância de iniciar a prevenção dentária antes da exposição ao AZ na redução da ocorrência de OMIB, especialmente a longo prazo.</p> <p>O controlo da doença periodontal e um aumento do tempo entre a extração dentária e a primeira administração de ácido zoledrônico são recomendados para reduzir o risco de desenvolvimento de OMIB.</p>
<p><i>Título :</i> The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects</p> <p><i>Autores:</i> Chiu WY, Yang WS, Chien JY, Lee JJ, Tsai KS</p> <p><i>Ano:</i> 2018</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> retrospective cohort study</p>	<p>Avaliar o risco de osteonecrose dos maxilares após extrações dentárias em pacientes medicados com bifosfonatos.</p>	<p>Foram incluídos 7.625 pacientes que utilizaram alendronato por mais de 30 dias no grupo experimental e 2.223 pacientes que utilizaram raloxifeno por mais de 30 dias no grupo controle.</p> <p>Os bancos de dados de ordens de cuidados de saúde foram verificados retrospectivamente para determinar se os procedimentos de extração foram realizados durante o período de acompanhamento.</p>	<p>26 casos de OMIB foram identificados no grupo alendronato. Desses 26, 11 casos foram submetidos à extração dentária antes de desenvolver OMIB.</p> <p>Exposição prolongada à medicação (≥3 anos), artrite reumatoide e extração dentária anterior aumentam o risco de OMIB.</p> <p>A extração dentária está associada a um risco aumentado para os pacientes com osteoporose que utilizam alendronato, independentemente da duração do tratamento (menos o mais de 3 ano).</p>	<p>Existe uma associação entre OMIB e uso de BFs orais. Entre os pacientes osteoporóticos expostos ao alendronato, a extração dentária confere um risco 9,6 vezes maior de OMIB e deve ser realizado com cuidado, independentemente da duração do medicamento.</p>

<p><i>Título</i> An Approach for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Jaw Osteonecrosis: Report of a Case Associated with Zoledronic Acid</p> <p><i>Autores:</i> de Alexandria Santos DS, de Sales Lima MV, Schema ADP, Kitakawa D, Magalhães NC, Peralta FDS, E Silva de Carvalho LFDC</p> <p>Ano: 2020</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Case Report</p>	<p>Reforçar a importância do acompanhamento dentário para pacientes que utilizam bifosfonatos I.V, e descrever como prevenir e diagnosticar lesões ósseas necróticas nas fases iniciais.</p>	<p>Paciente de 52 anos fumador regular, que utiliza A.Z injetável por 7 anos, apresentou-se para extrações dentárias.</p> <p>O exame clínico revelou uma periodontite inflamatória crônica e a presença de osso necrótico entre os dentes 25 e 26, sem sintomas de dor.</p> <p>A radiografia panorâmica mostrou uma pequena área radiolúcida não delimitada.</p> <p>Os resultados de sangue foram normais e os CTX (Telopectídeos C-Terminal Colagénio Tipo I) foi de 210 ng/mL.</p>	<p>Após a extração dos dentes, a lesão, que tinha um diâmetro de 1,5 cm, foi removida. Foi prescrito amoxicilina por 7 dias, nimesulida, metamizol e aplicação tópica de clorexidina 0,12%.</p> <p>O paciente parou de tomar ácido zoledrônico e permaneceu estável. Foi acompanhado durante 6 meses sem qualquer recidiva da doença.</p>	<p>A OMIB pode ser prevenida através do controle de infecções e prevenção de traumas locais. É importante que os pacientes que utilizam ou planeiam utilizar BFs efetuem regularmente exames orais e o tratamento necessário antes de iniciar a medicação.</p>
<p><i>Título:</i> Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study</p> <p><i>Autores:</i> Choi NR, Lee JH, Park JY, Hwang DS</p> <p>Ano: 2020</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> Retrospective Study</p>	<p>Confirmar a taxa de sucesso do tratamento cirúrgico de OMIB e identificar os fatores que influenciam os resultados do tratamento.</p>	<p>116 pacientes que sofrem de OMIB receberam uma prescrição de antibióticos e de colutório com clorexidina para serem realizados 3 vezes por dia.</p> <p>Em caso de pus, foi prescrito metronidazol 2 semanas antes da cirurgia. O estudo foi conduzido através da análise dos resultados clínicos e radiológicos. Todos os pacientes foram submetidos a terapêuticas cirúrgicas. Os BFs não foram descontinuados após tratamento cirúrgico.</p>	<p>O sucesso do tratamento foi alcançado em 109 casos, falha no tratamento em 7 casos. Foi observado que o AZ e a injeção intravenosa estavam associados a maus resultados de tratamento.</p>	<p>A intervenção cirúrgica pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, encurtando os períodos de hospitalização e permitindo a reconstrução do ambiente oral.</p>

<p><i>Título:</i> Saliva diagnostics in patients suffering from bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Results of an observational study</p> <p><i>Autores:</i> Stockmann P, Elker T, Bergauer J, Wehrhan F</p> <p>Ano: 2020</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> observational study</p>	<p>Avaliar a probabilidade de que o tratamento com BFs afete a taxa de fluxo, a capacidade tampão e o valor de pH da saliva estimulada, a fim de identificar os fatores prováveis na patogênese da OMIB.</p>	<p>60 pacientes foram incluídos: 20 pacientes no primeiro grupo com OMIB estabelecida, 20 pacientes submetidos ao tratamento de BFs sem a presença de OMIB no segundo grupo, e o terceiro grupo composto por 20 indivíduos saudáveis.</p> <p>Esses grupos foram analisados quanto à taxa de fluxo de saliva estimulada, capacidade tampão, e nível de pH salivar.</p>	<p>Foi observada uma salivação reduzida num número significativamente elevado de pacientes com OMIB estabelecida (8) e os submetidos ao tratamento com BFs (9) em comparação com o grupo de controlo.</p> <p>Não houve diferenças significativas no nível de pH salivar e na capacidade tampão em pacientes submetidos ao tratamento com BFs, em comparação com o grupo de controlo.</p>	<p>O tratamento com BFs pode afetar a quantidade de saliva humana produzida, o que pode ter um efeito negativo na saúde da mucosa e ser um possível fator contribuinte na patogênese da OMIB.</p>
<p><i>Título:</i> Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer</p> <p><i>Autores:</i> Kaub DA, Miao J, Schubert MM, Paterson AHG, Clemons M, Dees EC, Ingle JN, Falson C, Barlow WE, Hortobagyi GN, Galow JR</p> <p>Ano: 2021</p> <p><i>Tipo de estudo:</i> randomized controlled trial</p>	<p>Determinar o tempo de início e os fatores de risco para OMIB. Comparar as características de OMIB espontânea e provocada por infecção ou trauma.</p>	<p>6.097 pacientes com diagnóstico de cancro de mama foram randomizados para receber AZ mensalmente por 6 meses, depois a cada 3 meses, clodronato por via oral diariamente, ou ibandronato por via oral diariamente por três anos.</p> <p>As medidas de saúde dentária recolhidas foram: níveis de placa bacteriana, tártaro, gengivite, periodontite, doença dentária geral, presença de próteses dentárias e número de dentes com cárie profunda, fraturas/restaurações, ou tratamento endodôntico.</p>	<p>- Das 6.018 mulheres elegíveis, 48 desenvolveram OMIB com duração média até ao início de 2,3 anos. A incidência da OMIB foi de 1,26% para ácido zoledrónico, 0,77% para ibandronato, 0,36% para clodronato.</p> <p>- A OMIB foi associada a tártaro moderado/severo, gengivite, doença periodontal, e periodontite > 4mm.</p> <p>- A OMIB foi de 2,7% em pacientes com próteses dentárias em comparação a 0,8% nos que não têm próteses dentárias totais ou parciais.</p> <p>- A infecção esteve presente em 48,1% na OMIB provocada e 38,9% na espontânea.</p>	<p>O AZ e a pior saúde dentária foram associados ao aumento da incidência da OMIB, com um risco aumentado quando combinados.</p> <p>A OMIB provocada e espontânea não diferiram em termos de saúde dentária ou tipo de bisfosfonato.</p>

5. DISCUSSÃO

5.1. Reabsorção óssea fisiológica

O mecanismo de reabsorção óssea é um importante processo fisiológico no corpo humano que envolve a quebra e dissolução da substância óssea por células especializadas denominadas osteoclastos. Durante a reabsorção óssea, os osteoclastos secretam enzimas que dissolvem a matriz óssea, libertando cálcio e outros minerais na corrente sanguínea. À medida que os osteoclastos removem a matriz óssea, os osteoblastos (células especializadas na formação de tecido ósseo) entram em ação para depositar novo tecido ósseo no local da reabsorção. Esse processo de reabsorção e formação óssea é conhecido como remodelação óssea e é essencial para manter a estrutura óssea adequada, reparar fraturas ósseas e responder a mudanças nas demandas mecânicas do corpo.⁸

O equilíbrio entre a atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos é crucial para manter a saúde óssea e prevenir doenças ósseas, como a osteoporose.

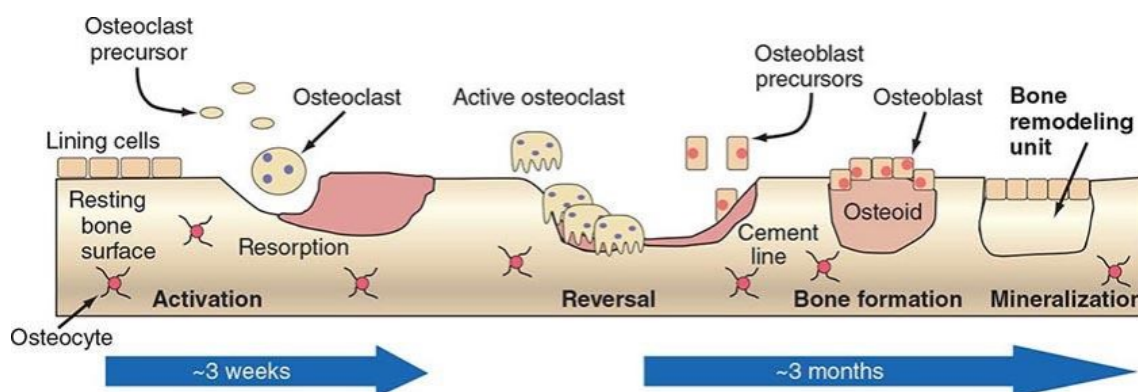


Figura 2 – Representação esquemática da remodelação óssea. Imagem retirada: <https://clinicalgate.com/bone-and-mineral-metabolism-in-health-and-disease/> (Image utilizada com permissão do Professor Nuno Jorge da Silva Pereira Milhazes, CESPU)

5.2. Os bifosfonatos

Os bifosfonatos (BFs) são medicamentos antireabsortivos, potentes inibidores da reabsorção óssea, que atuam especificamente sobre os osteoclastos, mantendo, assim, a densidade e a resistência óssea. As indicações deste medicamento são múltiplas, incluindo a prevenção e o tratamento da osteoporose primária e

secundária, hipercalcemia, mieloma múltiplo, osteólise (devido a metástases ósseas) e a doença de Paget.²

5.2.1. Estrutura dos bifosfonatos

Os BFs (P-C-P) são análogos sintéticos estáveis, obtidos por síntese do pirofosfato (P-O-P), um potente regulador endógeno da reabsorção óssea. A substituição do átomo de oxigênio (O) do pirofosfato por o átomo de carbono (C) é importante para sua ligação irreversível à hidroxiapatite presente nos ossos. As propriedades dos BFs são diferentes dos pirofosfatos, pois são resistentes à quebra por hidrólise enzimática, o que leva à sua acumulação na matriz óssea e a uma semi-vida extremamente longa. A estrutura P-C-P dos BFs permite uma grande variedade de possíveis modificações, especialmente através da alteração das duas cadeias laterais (R1 e R2) no átomo de carbono. Os dois grupos fosfato são essenciais para a ligação com minerais ósseos. O grupo hidroxilo (OH) ou grupo amina na posição R1 aumenta a afinidade com o cálcio e, portanto, com o mineral ósseo. A estrutura e a conformação tridimensional da cadeia lateral R2 determinam a potência antireabsortiva e a ligação reforçada à hidroxiapatite.^{2,4,9}

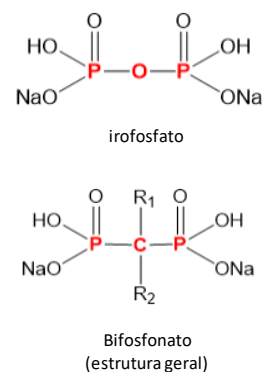


Figura 3 – Estrutura da molécula do pirofosfato e da molécula de bifosfonato.

5.2.2. Mecanismos de Ação

Os BFs inibem a capacidade dos osteoclastos de reabsorver o osso, diminuindo a atividade metabólica local e criando um ambiente menos hospitaleiro para as células cancerosas metastatizadas.⁷

Os mecanismos de ação variam dependendo da estrutura química dos bifosfonatos.

Os BFs podem ser divididos em duas subclasses, dependendo se uma das suas cadeias laterais contém uma ligação de nitrogênio:

- Os BFs amino-bifosfonatos (pamidronato, alandronato, minodronato e ácido zoledrónico), mais potentes e não metabolizáveis, caracterizados pela adição de um átomo de azoto, bloqueiam a atividade dos osteoclastos e induzem a apoptose, inibindo a farnesil pirofosfato sintase, uma enzima crucial para o crescimento e divisão celular dos osteoclastos;⁷
- Os BFs não amino-bifosfonatos (etidronato e clodronato), menos potentes porque são metabolizados rapidamente, induzem a apoptose dos osteoclastos através da formação de metabolitos citotóxicos.⁷

5.2.3. Apresentação dos fármacos

A absorção do medicamento pelos ossos é influenciada pelo modo de administração. Os BFs orais, como o alendronato, risedronato, etidronato e tiludronato, são pouco absorvidos e têm menos de um por cento de biodisponibilidade. A via oral é frequentemente usada para a terapêutica da osteopenia, osteoporose e doença de Paget do osso. Por outro lado, os BFs intravenosos (I.V), como o pamidronato e o ácido zoledrónico (AZ), têm biodisponibilidade completa e são usados em situações de hipercalcemia maligna, e de doença óssea metastática, estando a sua eficácia na redução da dor, da hipercalcemia e das complicações ósseas. Alguns BFs, como o ibandronato e o clodronato, podem ser administrados tanto oralmente quanto por via intravenosa.⁹

O AZ é um potente bifosfonato contendo azoto, frequentemente utilizado para o tratamento de lesões líticas em doentes afetados por mieloma múltiplo, e para a gestão de eventos relacionados com o esqueleto associados a metástases ósseas. O AZ diminui a atividade dos osteoclastos, o que leva à diminuição da perda óssea e do turnover ósseo. Um efeito colateral severo potencial deste medicamento é a osteonecrose dos maxilares, inicialmente relatado por *Marx et al.* em 2003¹⁰

5.3. Osteonecrose dos maxilares

A osteonecrose dos maxilares é uma condição rara, mas potencialmente grave, que está ligada ao uso de bifosfonatos. Seguente a *Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilo-faciais (AAOMS)*, a osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos (OMIB) é uma doença caracterizada pela presença na região maxilofacial do osso exposto durante pelo menos 8 semanas em pacientes que tomaram ou estão a tomar BFs e que não possuem história clínica de radioterapia cervicofacial.¹⁰

5.3.1. Fisiopatologia

Embora a patogénese da OMIB seja pouco elucidativa e que ainda sejam necessários mais estudos nesta área, é provavelmente multifatorial. A presença de BFs pode resultar numa redução da regeneração óssea, o que influencia negativamente a cicatrização após lesões dentárias, traumas ou infeções. Isso pode manifestar-se através de sintomas como dor, edema, rubor da gengiva, dormência, supuração ou formação de fístulas, que requerem uma regeneração óssea para serem resolvidos.⁷

Existe um intenso debate entre médicos e investigadores sobre os possíveis mecanismos que podem estar por trás da patologia da OMIB. Entre as hipóteses propostas para explicar a razão da doença se manifestar somente nos maxilares, estão: a alteração na remodelação óssea ou a inibição excessiva da reabsorção óssea, a inibição da formação de novos vasos sanguíneos (angiogénese), microtraumas constantes, a supressão do sistema imunológico, tanto adquirido como inato, a deficiência de vitamina D, e inflamação ou infeção.³



- i. Inibição da atividade osteoclástica e da remodelação óssea: BFs são capazes de inibir a atividade e a diferenciação dos osteoclastos, além de aumentar a taxa de apoptose, o que causa uma diminuição na reabsorção e remodelação ósseas. Esses efeitos podem ser responsáveis pela maior incidência de OMIB nos maxilares em comparação com outras partes do corpo, uma vez que há uma taxa fisiológica mais elevada de remodelação óssea nessa região.³
- ii. Inflamação e infecção: A inflamação e infecção causadas pelos microrganismos presentes na cavidade oral que tem acesso ao osso, especialmente *Actinomyces*, e levam à morte celular nos ossos e tecidos moles desta região podem participar na patogénese da condição.³
- iii. Inibição da angiogénese: A angiogénese é o processo pelo qual as células endoteliais crescem, migram e se diferenciam para formar novos vasos sanguíneos. É um processo fundamental para o crescimento e desenvolvimento de tecidos saudáveis, mas também é um processo importante na formação de tumores e metástases. Os BFs prejudicam as células endoteliais, impedindo a sua multiplicação e estimulando a apoptose. Resulta em inibição da angiogénese o que torna a cicatrização mais lenta ou até impossível.³
- iv. Disfunção imune: Os BFs podem afetar a função dos linfócitos T, células B e células NK, que são importantes para a defesa do organismo contra agentes infecciosos. As mudanças na resposta imunológica podem resultar num atraso da cicatrização de lesões, o que pode aumentar as probabilidades de desenvolver OMIB.³

5.3.2. Classificação

Para ajudar no diagnóstico da OMIB, a AAOMS propôs uma classificação em 2007 e atualizou-a em 2009 com a adição de uma fase 0, incluindo pacientes com sintomas não específicos ou anomalias clínicas e radiográficas que possam ser devidas à exposição a um agente antireabsortivo.³

Tabela 2 – Classificação da OMIB

Estádio	Características
pacientes de risco	Doentes tratados com bifosfonatos por via oral ou I.V, assintomáticos e sem exposição de osso necrótico.
Estádio 0	Doentes sem evidência clínica de necrose óssea, mas que apresentam sintomas não específicos ou achados clínicos e radiográficos. <u>Sintomas:</u> odontalgia não explicada por causa dentaria; dor óssea no corpo da mandíbula que pode irradiar para a ATM; alterações neurosensitivas; dor sinusal. <u>Clínica:</u> edentulação não explicada por doença periodontal: fístula peri apical/periodontal não explicada por necrose devida a cáries. <u>Achados Radiográficos:</u> reabsorção ou perda de osso alveolar não atribuída a doença periodontal; alterações do padrão trabecular; osteosclerose; espessamento da lâmina dura.
Estádio 1	Exposição e necrose óssea, ou fístula que penetra o osso, em doentes assintomáticos e sem sinais de infeção. Podem ser encontradas alterações radiográficas localizadas na região alveolar, semelhantes às descritas no estágio 0.
Estádio 2	Exposição e necrose óssea, ou fístula que penetra o osso associado a infeção, evidenciado pela dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta. Estes doentes podem também apresentar os achados radiográficos mencionados para o estágio 0, que estão localizados na região do osso alveolar.
Estádio 3	Exposição e necrose óssea, ou fístula que penetra o osso, com evidência de infeção e um ou mais dos seguintes parâmetros: - Exposição e necrose óssea que se estende além do osso alveolar; -Fratura patológica; -Fístula extra-oral; -Comunicação oro-antral ou oro-nasal; -Osteólise que se estende ao bordo inferior da mandíbula ou ao seio maxilar.

Classificação Adaptada do *position paper* de 2014 da AAOMS³

OMIB pode aparecer de forma provocada, geralmente após uma extração dentária, mas também pode surgir de forma espontânea. As causas sugeridas incluem inflamação por microfissuras, cobertura fina da mucosa na crista do hioide e toxicidade dos BFs. O microbioma oral e a sua interação com a resposta imunológica local, bem como as funções osteoclásticas, podem desempenhar um papel importante. O estudo de *Kizub et al.* (2021) em pacientes com cancro da mama tratados com BFs I.V mostra que a OMIB provocada e espontânea não diferiu em termos de tipo de saúde dentária do doente ou de tipo de bifosfonato (oral ou I.V) com uma ocorrência de OMIB espontânea de 35% em comparação com a ocorrência de OMIB provocada de 65%. Os pacientes com OMIB espontânea parecem ter uma cicatrização mais rápida.⁷

5.3.3. Fatores de risco

Vários fatores de risco foram identificados, incluindo os fatores de risco específicos relacionados a medicamentos como a potência dos BFs, sua administração I.V e a dose acumulada. Os fatores locais incluem extração dentária, abscesso ou infeção, periodontite, traumatismo dentário, prótese dentárias mal ajustadas, cirurgia periodontal, implantes dentários. Outros fatores de risco incluem etnia, não adesão às medidas de prevenção da OMIB, uso de glicocorticóides, comorbilidades e elevado consumo de álcool ou tabaco.⁷

a. Indicações terapêuticas

O risco de desenvolver OMIB é fortemente influenciado pelas indicações terapêuticas. Os doentes com cancro tratados com BFs I.V como o AZ têm um risco 50 a 100 vezes maior de desenvolver OMIB em comparação com os doentes com cancro tratados com um placebo. A ocorrência de OMIB é também influenciada pelo tipo de neoplasia maligna, sendo mais comum em pacientes com mieloma múltiplo seguido de cancro da mama. Quando osteopenia/osteoporose são diagnosticadas juntamente com a neoplasia maligna, as probabilidades de desenvolver OMIB aumentam.³

Os doentes tratados com BFs orais ou I.V para a osteoporose também estão em risco de desenvolver OMIB. No estudo de coorte de *Chiu et al.* (2018) foi relatado OMIB em 26 dos 7.625 pacientes osteoporóticos expostos ao alendronato oral

e em nenhum dos 2223 pacientes osteoporóticos expostos ao raloxifeno, um modulador seletivo dos recetores estrogénicos eficaz contra a osteoporose, apoiando assim uma associação entre a utilização de BFs orais para osteoporose e o desenvolvimento de OMIB.¹¹

Embora o risco de desenvolver OMIB em pacientes osteoporóticos expostos a BFs orais ou I.V seja real, ele ainda é muito baixo. O pequeno número de casos relatados na população pode ser atribuído à grande quantidade de pacientes expostos a esses medicamentos para o tratamento da osteoporose.³

b. Características dos Bifosfonatos

Ao avaliar o risco de osteonecrose na área maxilar, é importante considerar a potência e a forma de administração do medicamento, uma vez que quanto maior a potência, maior será o risco de desenvolvimento dessa doença.

O estudo de *Manfredi et al.* (2017) aponta que o risco de desenvolver a OMIB parece ser maior durante o tratamento com BFs por via I.V, mas também pode ser aumentado pelo uso oral da medicação durante mais de 3 anos.¹⁰

Chiu et al (2018) indicaram que a terapia I.V de alta dose de BFs usada para tratar o cancro foi um fator contributivo para o desenvolvimento da OMIB, com uma prevalência superior a 5% após alguns anos.¹¹

Num estudo de *Kizub et al.* (2021), a ocorrência de OMIB foi mais frequente com o uso de AZ, e o tempo médio para o seu surgimento foi de 2,1 anos para o AZ, 2,0 anos para ibandronato e 3,4 anos para clodronato. O período em que ocorre a OMIB parece estar inicialmente relacionado com a potência do amino-bisfosfonato e não parece depender da frequência de administração ou da dose utilizada.⁷

c. Extração dentária

A extração dentária pode aumentar o risco da OMIB devido à interrupção do processo normal de cicatrização e remodelação óssea, que é prejudicado pela presença dos bifosfonatos no tecido ósseo. Quando ocorre a extração dentária, há uma exposição do tecido ósseo que pode desencadear uma resposta inflamatória crônica e

diminuição do fluxo sanguíneo na área afetada, o que pode aumentar a probabilidade de necrose óssea.

Segundo *Chiu et al.*, (2018) foi observado que a extração dentária está relacionada de forma significativa com um aumento do risco de OMIB (aumento de 9,6 vezes) em pacientes com osteoporose que utilizam BFs, independentemente da duração do tratamento (superior ou inferior a três anos).¹¹

As extrações dentárias têm um papel importante no início da OMIB, especialmente 2 anos após a primeira administração de AZ, de acordo com o estudo de *Manfredi et al.* (2017). Também mostraram que os pacientes que passaram por extrações dentárias antes do início do tratamento com AZ apresentaram um maior risco de OMIB em comparação com aqueles que nunca passaram por extrações. Isto pode indicar que o tempo de cicatrização óssea após a extração é importante respeitar antes do início da terapia com BFs. Os autores recomendam esperar um período superior a 1 mês desde a extração até à primeira administração dos BFs, a fim de reduzir o risco de desenvolvimento de OMIB.¹⁰

Dentro do grupo de pacientes estudados por *Bodem e Al.* (2015), que precisaram de uma osteotomia adicional da extração dentária, 21,4% apresentaram OMIB durante o período de acompanhamento, enquanto apenas 8,0% dos pacientes que não precisaram de osteotomia desenvolveram OMIB após a extração cirúrgica.¹²

d. Fatores periodontais

De acordo com os autores, a doença periodontal provoca inflamação do tecido periodontal, o que, em circunstâncias normais, leva à reabsorção óssea alveolar. Na presença de BFs, a atividade osteoclástica é amplamente reduzida, resultando numa reabsorção óssea demorada que fica exposta a um ambiente rico em toxinas bacterianas, citocinas inflamatórias e stress oxidativo. Esse ambiente é altamente tóxico para as células ósseas e resulta em osteonecrose.¹⁰

Thumbigere-Math et al. (2014) constatam que os pacientes com OMIB em comparação com os pacientes controlos, sem osteonecrose, apresentavam um maior número de dentes em falta (7,8 versus 3,1), níveis de inserção clínica mais elevados (2,18 versus 1,56 mm) e uma maior percentagem de sítios com níveis de

inserção clínica ≥ 3 mm. Além disso, eles apresentavam uma altura óssea média menor e um maior número de dentes com altura óssea inferior a metade do comprimento do dente.¹³

A combinação dos BFs mais potentes com doenças periodontais mais graves aumenta o risco de desenvolvimento de OMIB como revela o estudo de *Kizub et al.* (2021). Este resultado pode ser explicado pela acumulação de medicamentos no osso alveolar, juntamente com as diferenças de potência entre cada tipo de BFs, e um dano subsequente no osso ou na mucosa.⁷

A fim de prevenir complicações em pacientes com terapia antireabsortiva e com doença periodontal ativa, a AAOMS recomenda a aplicação de tratamentos não cirúrgicos adequados, como terapia periodontal combinada com reavaliação periodontal regular a cada quatro a seis semanas.¹³

e. Implantes dentários

Quando se planeia a cirurgia de um implante dentário em pacientes submetidos a terapia com BFs, é necessário ter alguns cuidados. Há um risco aumentado de desenvolver OMIB e conseqüente fracasso do implante, especialmente em pacientes que estão medicados com BFs por via intravenosa.⁹

A inibição dos osteoclastos e a mudança do ambiente ósseo podem afetar negativamente a integração de implantes dentários e prejudicar a osteointegração.

De acordo com a evidência científica disponível, não existe um risco agravado de falha dos implantes dentários ou perda óssea marginal em pacientes com histórico de uso de BFs em comparação com aqueles que nunca utilizaram esse tipo de medicamento. No entanto, a literatura sugere que pacientes com histórico de uso de BFs orais que são submetidos a trauma cirúrgico durante a colocação de implantes dentários podem apresentar uma maior suscetibilidade a OMIB, em comparação com pacientes sem histórico de uso de BFs.¹⁴

De acordo com a análise crítica dos estudos de *De-Freitas et al.*(2016), é possível que pacientes que tomam BFs orais possam ser submetidos à cirurgia de implante dentário, desde que sejam avaliados cuidadosamente os riscos, tais como o tipo de BFs utilizados, presença de comorbilidades, doença periodontal e higiene oral.⁹

f. Anatomia local

A probabilidade de ocorrer OMIB na mandíbula é duas vezes maior do que na maxila. Características anatómicas e fisiológicas da mandíbula, como a vascularização diminuída e o carácter terminal da artéria mandibular, parecem explicar a localização preferencial de OMIB. As lesões são mais frequentes em regiões com mucosa menos espessa sobre proeminências ósseas (tórus lingual, crista milo-hioideia, tórus palatino) e que pode ser mais facilmente rompida por atividades fisiológicas como a mastigação.

No estudo de *Kizub et al.* (2021), a incidência de OMIB em mulheres com cancro da mama recebendo AZ, clodronato, ou ibandronato durante três anos foi consideravelmente maior na mandíbula (73%) do que na maxila (24%), sendo possível que ocorra simultaneamente em ambas as áreas (4,5%).⁷

g. Glicocorticoides

Os glicocorticoides são hormonas esteroides produzidos pelas glândulas suprarrenais que desempenham um papel importante na regulação de metabolismo. São frequentemente usados em medicamentos para as propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras em doenças autoimunes. Devido a estas características, a administração simultânea de corticosteroides com um tratamento com BFs pode aumentar a suscetibilidade a infeções e atrasar a cicatrização óssea, aumentando assim o risco de desenvolver OMIB. Adicionalmente, o uso prolongado de glicocorticoides pode conduzir ao desenvolvimento de osteoporose.¹⁵

h. Outros fatores

A incidência de OMIB em pacientes com osteoporose, tratados com BFs por via oral, varia significativamente entre os diferentes grupos étnicos. As populações ocidentais parecem ser mais afetadas do que as populações asiáticas o que indica que tanto a higiene oral quanto a genética podem ter influência no desenvolvimento da

doença de acordo com a investigação de *Chiu et al.*¹¹ (2018) Ao contrário, *Kizub et al.* (2021) não encontrou nenhuma ligação entre etnia e maior suscetibilidade a OMIB.⁷

Artrite reumatoide e extração dentária pré-existente aumentaram o risco de desenvolver a doença nos tratamentos contra a osteoporose com alendronato.¹¹

A idade e o género são mencionados como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de OMIB. Acredita-se que a maior prevalência desta complicação em mulheres seja devido à prescrição de BFs para condições subjacentes, como osteoporose ou cancro de mama.³

Um doente com mais de 60 anos de idade tem mais probabilidades de desenvolver OMIB do que um doente mais jovem, de acordo com o estudo de *Lee et al.* (2014).¹⁵

5.3.4. Diagnóstico

a. Diagnóstico clínico

O diagnóstico da OMIB é realizado por meio da avaliação clínica e radiográfica. A avaliação clínica e a história do paciente são os elementos principais de diagnóstico de OMIB. Um sinal clínico consistente é a exposição do osso na cavidade oral por 8 semanas ou mais, apesar do tratamento apropriado. As áreas necróticas expostas podem ficar assintomáticas por períodos prolongados e só se tornam sintomáticas com a inflamação dos tecidos circundantes. Os sinais e sintomas podem ocorrer antes da deteção clínica da osteonecrose e incluem dor, mobilidade dentária, edema da mucosa, rubor, ulceração, parestesia ou até mesmo anestesia do ramo associado do nervo trigémeo. Alguns pacientes também podem sentir alteração da sensação na área afetada devido à compressão do feixe neuro vascular causada pela inflamação circundante. Essas características podem ocorrer espontaneamente ou, mais frequentemente, após cirurgia dento alveolar. Fístulas intra e extra-orais podem desenvolver-se quando a mandíbula ou maxila necrótica se torna secundariamente infetada.^{8,16}



Figura 4 – Imagem intraoral apresentando extensa exposição do osso necrótico numa paciente com histórico de uso de alendronato. Imagem retirada do artigo “*Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso*” (Imagem utilizada com permissão do Dr Yuri Kalinin).²¹

b. Diagnóstico radiológico

Os exames radiológicos são indispensáveis para avaliar a condição óssea. A OPT oferece uma visão abrangente e rápida da mandíbula inteira ou da área afetada, porém, é necessária uma perda de 30-50% de mineral para que alterações sejam visíveis na radiografia. Por essa razão, não se detetam manifestações radiográficas nas fases iniciais da OMIB. O CBCT proporciona um nível maior de detalhes sem ampliação e sobreposição, com dose de radiação relativamente mais baixa. Entretanto, a OPT apresenta várias desvantagens, como distorção, magnificação e sobreposição, que podem ser aumentadas por erros técnicos e de posicionamento. Os resultados radiográficos de OMIB obtidos no estudo de *Demir et al. (2017)* foram determinados principalmente na mandíbula posterior no estadio 2. Os autores mostraram que o CBCT produziu resultados significativamente melhores do que o OPT, exceto para extrações. O CBCT, combinado com o exame clínico, pode ser usado efetivamente para delimitar áreas afetadas, especialmente em casos avançados.¹

c. Diagnóstico sérico

Foi sugerido que o teste de telopeptídeo C das ligações cruzadas de colágeno tipo 1 (CTX), um marcador bioquímico, pode ser usado como uma ferramenta para avaliar o prognóstico e o risco em pacientes que usam BFs e precisam de realizar uma cirurgia oral. Durante o processo de remodelação óssea, os osteoclastos degradam o colágeno tipo 1, a principal proteína presente na matriz orgânica extracelular, o que resulta na liberação do telopeptídeo. Em pacientes submetidos à terapia antireabsortiva, há uma redução nos níveis séricos de CTX, devido a essa diminuição na

degradação do colágeno tipo 1. Os valores de CTX são utilizados para classificar os doentes seguinte o risco: mínimo (> 150 pg/ml), moderado (100-150 pg/ml) e elevado (< 100 pg/ml).¹⁴

Vários fatores podem afetar os níveis de CTX, tornando-o um meio diagnóstico auxiliar e não um teste conclusivo. O estudo de *Santos e al.* (2020) apoia que os níveis de CTX não podem ser considerados como um fator preditivo para a ocorrência de OMIB, já que o CTX do paciente estudado estava dentro do limite aceitável para a realização de procedimentos cirúrgicos (210 pg/mL). Apesar disso, o paciente apresentou OMIB.⁶

d. Diagnóstico salivar

Além de ser essencial na digestão dos alimentos, a saliva desempenha um papel importante como cofator na defesa imunológica não específica e no processo de cicatrização de feridas na cavidade oral. Por esse motivo, existe a hipótese de que a mudança na composição da saliva ou na produção de saliva pode influenciar no desenvolvimento e na evolução da OMIB. Um estudo realizado por *Stockmann et al.* (2020) comparou a qualidade e quantidade de saliva em pacientes com OMIB e em pacientes tratados com BFs. Os resultados indicam a possibilidade de um efeito negativo do tratamento sistémico com BFs na produção de saliva. Foi observado um aumento significativo no número de pacientes com uma produção reduzida de saliva no grupo com OMIB e no grupo que recebeu BFs sem sinais de OMIB, em comparação com o grupo saudável. São imprescindíveis novas pesquisas para validar a hipótese que a diminuição do fluxo salivar esteja ligada à ocorrência de OMIB.¹⁷

e. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras condições clínicas, com características semelhantes às do OMIB, tais como osteomielite (uma infecção óssea), sinusite, periodontite avançada, patologia periapical e algumas formas de tumores ósseos malignos. Além disso, existem diversas outras condições que podem resultar em necrose óssea nos maxilares, como a doença de Paget e a osteonecrose relacionada à

radioterapia, entre outras. É essencial considerar a história clínica do paciente e realizar exames complementares de forma apropriada para um diagnóstico diferencial preciso.¹⁶

5.3.5. Prevenção

Os numerosos fatores de risco que influenciam o desenvolvimento de OMIB em doentes tratados com BFs suportam a importância da prevenção dos profissionais de saúde, tanto antes da introdução do fármaco como durante toda a sua utilização.

- Prevenção dentária

A prevenção começa com uma avaliação oral e radiográfica realizada por um médico dentista ou estomatologista antes do início da terapia com BFs, quer injetáveis quer orais. Quanto à efetividade do programa preventivo dentário, a análise de *Manfredi et al.* (2017) demonstra uma redução significativa na incidência de OMIB em pacientes que receberam uma prevenção específica antes do tratamento com AZ em comparação com aqueles que receberam uma avaliação dentária durante o tratamento com AZ (6,3% versus 18,3%). O risco de OMIB pode ser reduzido até três vezes a longo prazo (dois anos após a primeira administração de AZ) através de um programa de prevenção dentário antes a introdução dos BFs, por meio de medidas educacionais, preventivas e de controlo. Os resultados deste estudo indicam que é recomendado controlar a doença periodontal e motivar a higiene oral.¹⁰

- Consentimento informado

Médicos e médicos-dentistas devem obrigatoriamente informar os pacientes sobre as possíveis complicações do tratamento com BFs, especialmente o risco de desenvolver OMIB. Quando é recomendada a realização de uma cirurgia para implante dentário num paciente tratado com BFs, é preciso obter um consentimento informado no qual se mencione o risco do implante falhar a longo prazo, assim como o

risco de osteonecrose dos maxilares. É crucial que esses pacientes passem por exames periódicos durante o acompanhamento dentário.⁹

- Consultas dentárias regulares

A adoção de medidas preventivas e consultas dentárias periódicas numa população de alto risco de cancro da próstata metastático tratados com AZ pode reduzir consideravelmente o risco de ocorrência de OMIB de acordo com a pesquisa realizada pelo *Mücke et al.* (2016). A taxa de incidência de OMIB em pacientes sem controlo oral regular foi significativamente maior em comparação com os pacientes que receberam uma avaliação de seguimento próximo a cada 3 meses.¹⁸ Os pacientes com uma prótese devem receber um exame cuidadoso das mucosas uma vez que uma pressão excessiva da prótese pode criar lesões e promover OMIB.⁸

- Drug holiday

Para minimizar o risco de OMIB em pacientes que tomam BFs a longo prazo, é recomendável evitar procedimentos dentários invasivos desnecessários. No entanto, pacientes osteoporóticos que tomam BFs por via oral não têm contra-indicação para a cirurgia dentoalveolar. De acordo com a atualização de 2014 da posição da *Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS)*, é recomendado que os pacientes interrompam o uso de medicamentos orais por pelo menos dois meses antes dos procedimentos dentários invasivos, exceto para aqueles que foram tratados com BFs por menos de 3-4 anos sem fatores de risco, devido ao risco extremamente baixo de OMIB nesse subgrupo de pacientes. Há uma considerável controvérsia sobre a eficácia de interromper o uso de medicamentos para BFs durante um certo período antes de procedimentos dentários invasivos na redução do risco de OMIB em pacientes tratados com BFs.^{3,11}

- Lasers de baixa intensidade

Os resultados da avaliação de *Vescovi et al.* (2013) indicam que não é obrigatório evitar extrações dentárias durante a terapia com BFs, especialmente se não houver opções confiáveis disponíveis. A administração de antibióticos 3 dias antes e 2

semanas após a extração em doentes tratados com BFs, em combinação com terapia laser LLLT (Lasers de baixa intensidade) aplicado no alvéolo pós extração mostrou resultados positivos na redução de incidência de OMIB.¹⁹

5.3.6. Tratamento

5.3.5.1. Tratamentos tradicionais

As estratégias de tratamento para a OMIB são controversas, especialmente para doentes em fase inicial. O tratamento depende da fase da doença, do tamanho das lesões presentes e da existência de medicação ou outras condições médicas associadas. A AAOMS recomendou que a OMIB fosse tratada da forma mais conservadora possível porque o tratamento cirúrgico causa exposição óssea, e interfere com o objetivo de prevenção de doenças. As “*guidelines*” das recomendações da AAOMS sobre a estratégia terapêutica dos pacientes com OMIB encontra-se na tabela 3.³

Tabela 3 – Estratégia Terapêutica da OMIB seguinte a AAOMS

Estadio	Terapeutica
Pacientes de risco	Nenhum tratamento indicado. Educação e informação do paciente.
Estadio 0	Tratamento sintomático e conservador, que inclui a gestão de outros fatores locais, como cáries e doenças periodontais. Controlo da infeção com antibióticos se necessário, utilização de medicamentos para alívio da dor crónica. Importância de vigiar atentamente o paciente devido ao risco de a doença progredir para uma fase mais avançada.
Estadio 1	Desinfeção com bochechos antimicrobianos (por exemplo clorexidina 0.12%). Acompanhamento clínico em intervalos de três meses. Educar o doente e reavaliar as indicações para a toma de bifosfonatos. Não há indicação para tratamento cirúrgico.

Estadio 2	<p>Desinfecção com bochechos antimicrobianos (por exemplo clorexidina 0.12%).</p> <p>Tratamento sintomático com antibióticos orais (como penicilina).</p> <p>Controlo da dor.</p> <p>Desbridamento cirúrgico de forma a aliviar a área da irritação em alguns casos.</p>
Estadio 3	<p>Desinfecção com bochechos antimicrobianos (por exemplo clorexidina 0.12%).</p> <p>Terapia antibiótica e controlo da dor.</p> <p>Tratamento cirúrgico: Desbridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infeção.</p>

Classificação Adaptada do *position paper* de 2014 da AAOMS³

Cada tratamento tem como objetivos principais reduzir a dor, controlar a infeção e atrasar a progressão da doença, com o principal objetivo de erradicar a OMIB e promover a cura completa. Existem três principais tipos de intervenção no tratamento da OMIB, que incluem abordagens conservadoras (tais como bochechos orais e antibióticos), intervenções cirúrgicas e abordagens não cirúrgicas complementares (como a oxigeneoterapia hiperbárica e o plasma rico em fatores de crescimento), que podem ser combinadas.⁸

Ao optar por procedimentos cirúrgicos como tratamento para a OMIB, é importante levar em conta as circunstâncias clínicas individuais de cada paciente e ponderar os benefícios em relação aos riscos potenciais envolvidos na intervenção.

Estudos recentes mostraram que o prognóstico do tratamento cirúrgico é melhor que o do tratamento conservador. De acordo com a pesquisa de *Choi et al.* (2020), a realização de uma intervenção cirúrgica poderia trazer grandes melhorias na qualidade de vida do paciente, reduzindo o tempo de internamento hospitalar e permitindo uma reconstrução mais rápida do meio oral. O estudo também aponta que 96% dos pacientes com OMIB foram tratados com sucesso num período de até seis meses após a cirurgia.²⁰

A comparação feita por *Lee et al.*(2014) entre a eficácia da abordagem conservadora e da abordagem cirúrgica agressiva mostra que o tratamento conservador das lesões de OMIB, que inclui o uso de antibióticos, irrigação com solução antibacteriana e desbridamento cirúrgico menor, levou mais tempo para alcançar a

remissão completa do que o tratamento cirúrgico agressivo. No tratamento cirúrgico agressivo, a ressecção radical do tecido ósseo doente remove tanto o tecido necrótico, como a fonte infecciosa, resultando numa cicatrização óssea rápida e sem complicações, desde que a ferida cirúrgica seja bem cuidada. Por outro lado, o tratamento conservador remove o sequestro ósseo pouco a pouco, o que requer vários procedimentos e um período mais longo para alcançar a remissão completa da lesão de OMIB. Além disso, o uso concomitante de corticosteróides ou o hábito de fumar tabaco podem prolongar ainda mais o tempo necessário para a remissão completa da lesão de OMIB.¹⁵

Na **figura 5**, *Dos santos e Al* (2020) relatam o caso de uma paciente afetada por OMIB seguinte a exodontia dos incisivos superiores. Inicialmente, foi sugerido adotar uma abordagem conservadora para o tratamento, que consistia em realizar bochechos diários com uma solução de Clorexidina 0,12%. Esse tratamento seria acompanhado por um período de cinco meses, uma vez que a paciente não relatou nenhum sintoma e o exame clínico revelou apenas exposição óssea, sem a presença de áreas de sequestro ósseo. Após esse período de cinco meses, eles observam que o osso estava sequestrado, o que levou à realização de uma avaliação e planeamento cirúrgico. A paciente obteve acompanhamento periódico depois as intervenções de 7 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses e 6 meses, para evitar posteriores complicações e possíveis recidivas da lesão, evoluindo sem intercorrências e sem novas exposições ósseas.²¹

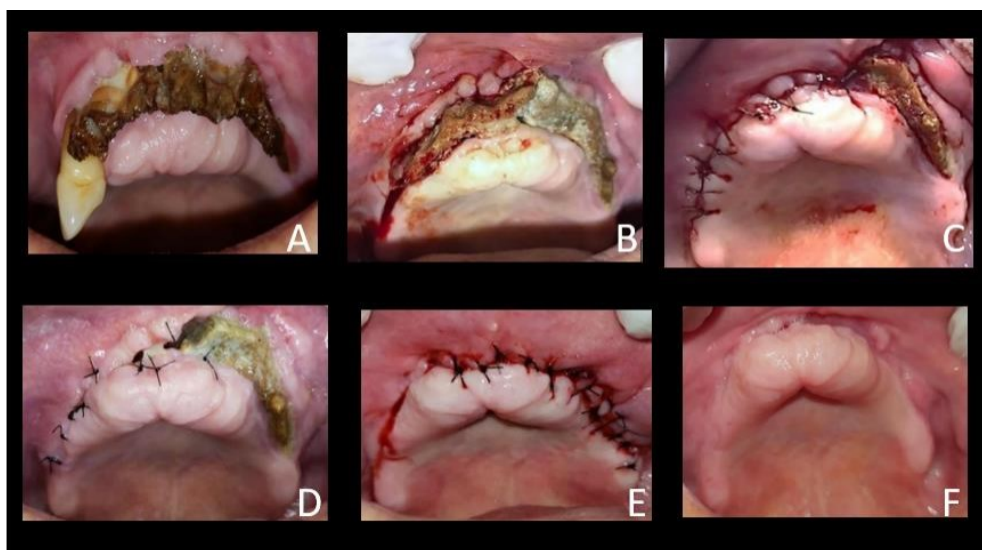


Figura 5 – tratamento cirúrgico realizado através de sequestrotomia em dois tempos cirúrgicos:

A. *Exposição do osso necrótico*

- B. Sequestro ósseo esquerdo removido
- C. Pós-operatório imediato com sutura realizada
- D. Pós-operatório de 7 dias
- E. Pós-operatório imediato de sequestrotomia à direita
- F. Pós-operatório de 6 meses evidenciando boa cicatrização.

Imagem retirada do artigo “Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso” (Imagem utilizada com permissão do Dr Yuri Kalinin).²¹

5.3.5.2. Abordagens não cirúrgicas complementares

a. Suspensão dos BFs

O efeito da suspensão dos BFs é controverso. O estudo de *Hinson et al.* (2015) conclui que independentemente da forma de tratamento e do estadió da doença, suspender o uso de BFs no início do tratamento pode conduzir a uma resolução mais rápida dos sintomas de OMIB em comparação com a manutenção do medicamento durante todo o tratamento, o que pode atrasar a resolução dos sintomas maxilofaciais em cerca de seis meses.⁴

b. Teriparatida

A injeção de Teriparatida (TPTD), um análogo da PTH, é um tratamento farmacológico endovenoso para pacientes com osteoporose primária que estimula a formação óssea e aumenta a densidade mineral óssea. TPTD pode contrariar os mecanismos causando OMIB ao estimular a formação óssea. De acordo com a pesquisa realizada por *Yoshiga et al. (2013)*, se um paciente em estadió 3 de OMIB não apresentar melhorias na sua condição com a terapia conservadora e não existirem outras contraindicações médicas, o tratamento diário ou semanal com TPTD deve ser considerado.²²

É essencial destacar que o uso de teriparatida não é recomendado em pacientes com cancro metastático devido ao seu papel na promoção da disseminação do cancro. Além disso, de acordo com a “Food and Drug Administration”, o seu tempo de uso não deve exceder 18 meses, devido ao risco potencial de desenvolvimento de osteossarcoma.⁵

c. Plasma rico em fatores de crescimento (PRFC)

O Plasma Rico em Fatores de Crescimento (PRFC) é um tratamento médico que envolve a colheita de sangue do próprio paciente, que é processado para separar as plaquetas e outros componentes do plasma sanguíneo. As plaquetas contêm uma variedade de fatores de crescimento que são conhecidos por estimular a reparação e regeneração de tecidos danificados. O estudo de *Pelaz et al.* (2014) apoia que a colocação de PRFC na cavidade óssea, após curetagem do sequestro ósseo, é melhor sucedida do que TPTD no tratamento de OMIB recorrentes.⁵

d. Laserterapia

Utilizando o laser, é possível realizar uma cirurgia conservadora em pacientes com exposição óssea mínima, na qual o osso necrótico é vaporizado até se alcançar o osso saudável. Segundo o estudo de *Vescovi et al.* (2014), através do uso do laser Er:YAG, que penetra no tecido duro em apenas 0,1mm, é possível garantir a segurança e precisão do procedimento. A vaporização gradual do osso necrótico pode ser realizada até que se alcance um osso saudável e hemorrágico. Esta técnica minimamente invasiva permite que as superfícies ósseas seccionadas sejam regularizadas e também pode ser utilizada para criar microperfurações na base para estimular a revascularização. Além disso, há vantagens adicionais na utilização do laser durante a cirurgia, tais como as suas propriedades bactericidas e bioestimuladoras, o que resulta numa melhor cicatrização pós-operatória.²³

e. Oxigénio Hiperbárico

O oxigénio Hiperbárico é um tratamento médico no qual o paciente respira oxigénio puro numa câmara pressurizada a uma pressão maior do que a pressão atmosférica normal. Foi comprovado que o oxigénio hiperbárico estimula o crescimento de novos vasos sanguíneos nos tecidos danificados e aumenta a quantidade de oxigénio disponível para auxiliar na cicatrização de feridas. Por essa razão, a terapia com oxigénio hiperbárico tem sido considerada como um tratamento adjuvante para a OMIB. Esta

técnica ainda está em fase de avaliação e são necessários estudos adicionais para comprovar seu possível efeito positivo na OMIB.⁸

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo permitiu verificar que a osteonecrose dos maxilares é um efeito colateral associado à terapia com bifosfonatos. Embora a incidência seja relativamente baixa, a ocorrência da condição tem implicações graves para os indivíduos afetados.

Através desta revisão da literatura, conclui-se que há uma série de fatores que podem contribuir no desenvolvimento da doença. A etnia, a idade, o género, a localização, a anatomia local e o uso concomitante de glicocorticoides têm impactos no que respeita ao desenvolvimento da OMIB. Contudo, os fatores principais são a extração dentária, uma condição periodontal desfavorável e as características próprias de cada bifosfonatos. Apesar de tudo, os autores têm uma opinião controversa sobre o impacto real da colocação de implantes dentárias em pacientes tratados com bifosfonatos.

É importante salientar o papel fundamental do médico dentista na deteção da OMIB nas suas fases iniciais, através dos sinais clínicos e dos meios de diagnóstico disponíveis. Neste estudo verificou-se que para diagnosticar a doença, a opção de eleição é de juntar ao exame clínico um exame radiográfico tais como um CBCT ou uma OPT. Outros meios de diagnóstico existem, sendo eles menos fiáveis, como o diagnóstico sérico e o diagnóstico salivar.

A gestão da OMIB é frequentemente desafiadora, tornando a prevenção um elemento fundamental para diminuir a ocorrência da OMIB. Previamente à implementação do tratamento com BFs, é recomendável que o paciente seja submetido a uma avaliação dentária minuciosa para detetar e tratar possíveis focos de infeção. Consultas dentárias regulares cada 3 meses e “drug holiday” demonstraram reduzir a prevalência da doença. O uso de laser de baixa intensidade como nova abordagem em prevenção logo após uma extração dentária favoriza significativamente a cicatrização óssea.

Informar o paciente da sua condição e dos impactos que isso pode haver na vida dele é o primeiro passo do plano de tratamento da OMIB. Os tratamentos tradicionais são recomendados pela AAOMS segundo os estádios da doença, incluindo abordagens conservadoras e cirúrgicas em último recurso. Outros ajudantes

terapêuticos não cirúrgicos mais relevantes são a “drug holiday”, o teriparatida, o PRFC, o oxigênio hiperbárico, e a laser terapia, tendo todos eles resultados promissores.

No futuro, são necessários mais estudos para prevenir e diagnosticar a doença o mais cedo possível, de modo a reduzir a necessidade de tratamentos terapêuticos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Demir, A. & Pekiner, F. N. Radiographic findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Comparison with cone-beam computed tomography and panoramic radiography. *Niger J Clin Pract* **20**, 346–354 (2017).
2. Rasmusson, L. & Abtahi, J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: An update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *International Journal of Dentistry* vol. 2014 Preprint at <https://doi.org/10.1155/2014/471035> (2014).
3. Ruggiero, S. L. *et al.* American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* vol. 72 1938–1956 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031> (2014).
4. Hinson, A. M., Siegel, E. R. & Stack, B. C. Temporal correlation between bisphosphonate termination and symptom resolution in osteonecrosis of the jaw: A pooled case report analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **73**, 53–62 (2015).
5. Pelaz, A. *et al.* Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **19**, (2014).
6. Santos, D. S. de A. *et al.* An approach for the prevention, diagnosis, and treatment of jaw osteonecrosis: Report of a case associated with zoledronic acid. *American Journal of Case Reports* **21**, 1–6 (2020).
7. Kizub, D. A. *et al.* Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). *Supportive Care in Cancer* **29**, 2509–2517 (2021).
8. Beth-Tasdogan, N. H., Mayer, B., Hussein, H. & Zolk, O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2017 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2> (2017).

9. de-Freitas, N. R. *et al.* Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* vol. 21 e644–e651 Preprint at <https://doi.org/10.4317/medoral.20920> (2016).
10. Manfredi, M. *et al.* A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **22**, e342–e348 (2017).
11. Chiu, W. Y., Yang, W. S., Chien, J. Y., Lee, J. J. & Tsai, K. S. The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects. *PLoS One* **13**, (2018).
12. Bodem, J. P. *et al.* Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* **43**, 510–514 (2015).
13. Thumbigere-Math, V. *et al.* Periodontal Disease as a Risk Factor for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Periodontol* **85**, 226–233 (2014).
14. Mendes, V., dos Santos, G. O., Calasans-Maia, M. D., Granjeiro, J. M. & Moraschini, V. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* vol. 48 373–381 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.09.006> (2019).
15. Lee, L. W., Hsiao, S. H. & Chen, L. K. Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of the Formosan Medical Association* **113**, 166–172 (2014).
16. Khan, A. A. *et al.* Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* vol. 30 3–23 Preprint at <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405> (2015).
17. Stockmann, P., Ebker, T., Bergauer, J. & Wehrhan, F. Saliva diagnostics in patients suffering from bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Results of an observational study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* **48**, 176–180 (2020).

18. Mücke, T. *et al.* Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – A prospective study over 6 years. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* **44**, 1689–1693 (2016).
19. 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. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **18**, (2013).
20. Choi, N. R., Lee, J. H., Park, J. Y. & Hwang, D. S. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *Int J Environ Res Public Health* **17**, 1–9 (2020).
21. Dos Santos, W. B. *et al.* Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* **12**, e2398 (2020).
22. Yoshiga, D. *et al.* Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis International* **24**, 2365–2369 (2013).
23. Vescovi, P. *et al.* Conservative surgical management of stage i bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent* **2014**, (2014).

8. ANEXOS

De : [Nuno Jorge da Silva Pereira Milhazes](#)

Envoyé le : jeudi 9 mars 2023 14:49

À : [Emmanuelle Marie Simone Khayat](#)

Objet : RE: autorização para utilização de fotografia dissertacao

Boa tarde, Emmanuelle.
Espero que esteja tudo bem contigo.
Antes de mais, obrigado pelo cuidado em me enviases esta mensagem com o pedido para usares as imagens das minhas aulas de Farmacologia! Da minha parte, tens toda a liberdade para usares aquilo que quiseres das minhas aulas, está completamente à vontade. Mas, se quiseres, podes indicar-me qual é a imagem que queres usar (foto, esquema, etc.), para eu tentar encontrar a fonte original de onde eu tirei essa imagem. Assim, poderás fazer referência mais precisa e concreta ao autor original da foto ou esquema (até porque eu fui buscar as imagens a livros ou artigos...). Vê como achas melhor e, se achares por bem, depois diz-me alguma coisa. Eu estou ao dispor!

Boa sorte no teu trabalho de dissertação.

Cumprimentos,

Nuno Milhazes

