



ANEXO 2

CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR

Declaro que o (a) aluno (a) Fredrick Silva Moura RA 095726
esteve sob minha orientação para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso
intitulado Efeitos Colaterais dos Bisfosfonatos no ano de 2013.

Concordo com a submissão do trabalho apresentado à Comissão de
Graduação pelo aluno, como requisito para aprovação na disciplina DS833 - Trabalho de
Conclusão de Curso.

Piracicaba, 27 de setembro de 2013


PROF. MÁRCIO ANDRÉ BETE LOPEZ
(nome e assinatura do orientador)



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
Monografia de final de curso



Frederico Silva Moura

“Efeitos colaterais dos bisfosfonatos”
Revisão de Literatura

PIRACICABA

2013

Frederico Silva Moura

“Efeitos colaterais dos bisfosfonatos”

Revisão de Literatura

**Monografia apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP,
para a obtenção do diploma de Cirurgião-
Dentista.**

Orientador: Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes

PIRACICABA

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARILENE GIRELLO – CRB8/6159 - BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

M865e Moura, Frederico Silva, 1991-
Efeitos colaterais dos bisfosfonatos / Frederico Silva
Moura. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2013.

Orientador: Márcio Ajudarte Lopes.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) –
Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Odontologia de Piracicaba.

1. Medicamentos. 2. Semiologia. I. Lopes, Márcio
Ajudarte, 1967- II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais, Rosa e Oswaldo, que batalharam para proporcionar tudo que foi necessário para minha educação não só durante a faculdade mas durante toda minha vida.

Aos meus irmãos, Felipe e Fernando, pela amizade e por todo o incentivo e apoio durante a graduação.

AGRADECIMENTOS

A toda minha família, que sempre me apoiou e que foi fundamental para essa conquista.

Ao Professor Márcio Ajudarte Lopes que foi meu orientador no TCC e no PAD, sempre pronto para me ajudar que pra mim é de longe um dos melhores professores da FOP. A professora Débora Alves Nunes Leite Lima que acreditou em mim e foi essencial para meu amadurecimento como profissional da saúde.

Aos meus irmãos e parceiros da república REP.END, Formosa, Gazé, Arthur, Paraguá, Staline, Rex, Job, Xona, Tois pelo aprendizado e pelas alegrias que sempre levarei em meu coração e a todos meus amigos que fiz na faculdade que jamais esquecerei.

A minha namorada, Michele de Oliveira Lima, por todo amor, carinho e paciência.

RESUMO

Bisfosfonatos são um grupo de medicamentos que suprime reabsorção óssea por indução da inativação dos osteoclastos, sendo frequentemente utilizados para o tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, metástases ósseas e tumores ósseos.

Porém, desde 2003 vários casos de osteonecrose de maxila e mandíbula relacionados ao uso de bisfosfonatos vem sendo relatados, pois essas substâncias também apresentam um efeito antiangiogênico e anti-proliferador, levando à necrose dos tecidos pela diminuição dos capilares sanguíneos e à diminuição das células de defesa. Este fato representa uma significativa complicação na terapia com bisfosfonatos.

Desse modo, esta revisão tem como objetivo descrever os efeitos colaterais do tratamento com bisfosfonatos por via oral e intravenosa, particularmente a necrose óssea, e alertar para que os médicos informem seus pacientes sobre esse fator de risco e contribuir para que os dentistas adotem as condutas adequadas nos procedimentos odontológicos para evitar possíveis complicações no tratamento.

Palavras chaves: Medicamentos; Semiologia; Osteonecrose

ABSTRACT

Bisphosphonates are a group of drugs that suppress bone resorption by inducing osteoclast inactivation, and it is often used to treat diseases that affect bone metabolism, bone metastases and bone tumors.

However, since 2003 several cases of osteonecrosis of the jaws related to the use of bisphosphonates have been reported, since these substances also exhibit an antiangiogenic and anti-proliferator, leading to tissue necrosis by decreasing blood capillaries and diminishing cells defense. This fact represents a significant complication of bisphosphonate therapy.

Thus, this review aims to describe the side effects of treatment with bisphosphonates orally and intravenously, particularly bone necrosis, and alert that doctors inform their patients about this risk factor and contribute to dentists adopt appropriate approach in dental procedures to avoid possible complications in the treatment.

Keywords: Drugs; Semiology; Osteonecrosis

SUMÁRIO

Agradecimentos	06
Resumo	07
Abstract	08
Lista de abreviaturas	10
Introdução	11
Revisão de Literatura	12
Conclusão	20
Referências	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRONJ – “Bisphosphonates- Related Osteonecrosis of the Jaws” ou Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao uso de Bisfosfonatos.

BON – “Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis” ou Osteonecrose Relacionada ao uso de Bisfosfonatos.

BP- “Bisphosphonate” ou Bisfosfonatos

ONJ- “Osteonecrosis of Jaws” ou Osteonecrose de Maxilares

INTRODUÇÃO:

Bisfosfonatos são indicados para estabilizar a perda óssea causada pela osteoporose em mulheres na menopausa, por meio da inibição da reabsorção do trabeculado ósseo por osteoclastos e preservação da densidade óssea (Marx *et al.* 2005; Stubinger *et al.* 2009). Além disso, são comumente utilizados no tratamento de complicações esqueléticas de tumores malignos, incluindo tumores ósseos primários e metástases ósseas (Abu-id *et al.* 2008; Reid *et al.* 2009;).

Sendo assim, é necessário que os médicos que prescrevem tais medicamentos aconselhem os pacientes sobre a possibilidade de complicações orais resultantes da utilização desses medicamentos, que podem afetar a saúde oral, tratamento dental e a qualidade de vida (Ciancio *et al.* 2004; Gallagher *et al.* 2009). Além de alertá-los sobre os efeitos colaterais e riscos, os pacientes também precisam ser esclarecidos sobre opções de tratamento, duração do tratamento, e custos dos medicamentos (Nair *et al.* 2002).

Entre os anos de 2003 e 2005, advertências sobre o risco de BRONJ (Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao uso de Bisfosfonatos) foram divulgadas pelas agências reguladoras americanas, fabricantes de bisfosfonatos e a International Myeloma Foundation. A partir de 2006 recomendações clínicas para o diagnóstico, prevenção e tratamento desses efeitos tóxicos têm sido divulgados pelos fabricantes, autoridades reguladoras nacionais e organizações médicas especializadas (Migliorati *et al.* 2005; Edwards *et al.* 2008; Hoff *et al.* 2008).

BRONJ são caracterizadas por ossos necróticos expostos na região maxilofacial por mais de 8 semanas em pacientes tratados com bisfosfonatos, sem história prévia de tratamento com radioterapia na região (Ruggiero *et al.* 2009). A prevalência dessas lesões é maior em pacientes que recebem bisfosfonatos intravenosamente quando comparados aos pacientes que recebem bisfosfonato oralmente (Woo *et al.* 2006; Jadu *et al.* 2007; Wang *et al.* 2007; Ruggiero *et al.* 2009).

Desse modo, esta revisão tem como objetivo informar os efeitos colaterais do tratamento com bisfosfonatos por via oral e intravenosa, particularmente a BRONJ, e alertar os médicos que informem seus pacientes sobre esse fator de risco além de esclarecer os dentistas a conduta necessária nos procedimentos odontológicos para evitar possíveis complicações no tratamento.

REVISÃO DE LITERATURA:

Bisfosfonatos são um grupo de medicamentos que suprimem reabsorção óssea por indução da inativação dos osteoclastos, (Madrid *et al.* 2009) são administrados oralmente na forma de comprimidos, ou por via intravenosa, através de infusão ou injeção (Terpos *et al.* 2009).

Bisfosfonatos intravenosos são indicados principalmente para um tratamento eficaz e gestão das condições relacionadas ao câncer que afetam os ossos, principalmente tumores que afetam os ossos como o mieloma múltiplo e as metástases ósseas de tumores sólidos como o câncer de mama, câncer de próstata e câncer de pulmão (Nussbaum *et al.* 1993; Berenson *et al.* 2002).

Já os bisfosfonatos orais são indicados para o tratamento da osteoporose e são frequentemente usados para tratar osteopenia. Também são utilizados para uma variedade de condições menos comuns, tais como a doença de Paget do osso e osteogênese imperfeita da infância (Delmas *et al.* 1997; Letocha *et al.* 2005).

Porém essas substâncias também apresentam um efeito antiangiogênico e anti-proliferador, levando a necrose dos tecidos pela diminuição dos capilares sanguíneos e à diminuição das células de defesa (Stubinger *et al.* 2009).

Em 2003, Marx *et al.* descreveram uma lesão intra-oral de osso exposto que ocorria em pacientes que faziam uso de bisfosfonatos. Eles chamaram essa nova lesão de "Osteonecrose induzida por bisfosfonatos da mandíbula" (ONJ). Em 2004, Ruggiero *et al.* também descreveram uma lesão intraoral de osso exposto, o que chamaram "Osteonecrose da mandíbula" ou ONJ. A configuração desses eventos se deu em pacientes com câncer ou osteoporose, que estavam sendo tratados com bisfosfonatos para controlar os tumores que afetam os ossos ou fraturas osteoporóticas, respectivamente. Relatos de casos iniciais sugeriram que, embora rara, ONJ ocorreu mais comumente após trauma dental e, principalmente, após extrações de dentes. A maioria das publicações iniciais sobre ONJ eram relatos de casos ou séries de casos e, portanto, o cálculo da incidência desta lesão foi e ainda é difícil de fazer. Além disso, a falta de uma consistente definição de ONJ tem contribuído para a falta de clareza sobre a epidemiologia e patogênese desta doença.

Para distinguir BRONJ de outras condições de cicatrização demorada, pode-se considerar um paciente como portador de BRONJ se todas as seguintes três

características estão presentes, tratamento atual ou anterior com um bisfosfonato, osso exposto na região maxilofacial, que persistiu por mais de 8 semanas e sem história de radioterapia nas maxilas e mandíbula (Ruggiero *et al.* 2009).

O mecanismo pelo qual os bisfosfonatos podem ser associados com BRONJ incluem a apoptose dos osteoclastos relacionado com bisfosfonato, os efeitos antiangiogênico, e os efeitos tóxicos sobre o epitélio (Woo *et al.* 2006).

Porém, segundo Vescovi *et al.* 2011, a etiologia da BRONJ permanece ainda desconhecida. A patogênese multifatorial está relacionada a vários fatores locais ou gerais, incluindo a supressão da remodelação óssea, a inibição da angiogênese, a toxicidade dos tecidos moles e infecções fúngicas e bacterianas (Silverman *et al.* 2009; Allen *et al.* 2009).

Acredita-se que BP-relacionado a ONJ podem estar frequentemente ligados com lesão da mucosa de próteses mal ajustadas, periodontite, e cirurgia oral, tais como extração dentária (Marx *et al.* 2005). No entanto, alguns relatos indicam que ONJ podem desenvolver-se espontaneamente, sem uma causa clara (Merigo *et al.* 2005).

Diferentes autores identificaram trauma local resultante de próteses mal adaptadas como o evento inicial de BRONJ em uma porcentagem de seus pacientes, destacando assim, a necessidade de um adequado acompanhamento protético para estes grupos de indivíduos (Yarom *et al.* 2007; Neto *et al.* 2011; Freitas *et al.* 2012).

Na primeira série de casos relatados por Marx *et al.* 2003 e Ruggiero *et al.* 2004 mais de 70% de BRONJ ocorreu após extração dentária ou outros procedimentos cirúrgicos dento-alveolares (por exemplo, o tratamento cirúrgico periodontal e de implantes).

A colocação do implante dentário não é contra-indicada em pacientes que fazem o uso de N-BPs por via oral, embora os procedimentos cirúrgicos orais sejam considerados como o fator de risco mais comum para o desenvolvimento da BRONJ para pacientes que tomam estes fármacos (Ruggiero *et al.* 2009; Assael 2009). Da mesma forma, em pacientes que fazem uso por via intravenosa de N-BPs quando submetidos a procedimentos cirúrgicos orais, apresentam um risco relevante para o desenvolvimento BRONJ. Na verdade, a maioria dos casos de BRONJ relatados na literatura após a colocação do implante dentário envolvem

pacientes que receberam alta dose intravenosa de N- BPs, em decorrência de metástases ósseas e múltiplos mielomas (Ruggiero *et al.* 2004; Bedogni *et al.* 2008).

Por outro lado, Fonseca *et al.* .2013, presumiram que o sucesso do implante para os pacientes que recebem terapia oral BP é semelhante àqueles que não receberam terapia BP oral.

Desse modo, a todos os pacientes tratados com N-BPs deve ser transmitida uma explicação completa sobre os riscos potenciais de falha do implante e desenvolvimento BRONJ a curto e longo prazo. O paciente deve ser informado e consentir com o tratamento. Deve ser dada muita atenção a longo prazo com relação a higiene bucal e controle de placa e restaurações implanto-protético em pacientes que fazem uso de N-BPs (Bedogni *et al.* 2010).

Uma das recomendações preventivas previstas nos estudos publicados tem sido para evitar a extração dentária em pacientes tratados com BPs. Nos casos em que os pacientes fazem uso de BPs oral, as extrações devem ser realizadas com um mínimo de danos no tecido ósseo. Antibióticos profiláticos e sutura do alvéolo também foram aconselhados (Marx 2003; Ruggiero *et al.* 2009).

Porém, na presença de uma emergência, a cirurgia invasiva não pode ser adiada, mesmo que durante a terapia de bisfosfonato uma abordagem conservadora seja de escolha (Khan *et al.* 2008). Quando o tratamento cirúrgico torna-se inevitável, a profilaxia antibiótica com amoxicilina deve ser realizada. (Vescovi *et al.* 2008; Malden *et al.* 2009; Montefusco *et al.* 2008) Os resultados positivos com procedimentos preventivos adicionais, tais como ozônio ou laserterapia de baixa potência têm sido relatados (Agrillo *et al.* 2007; Vescovi *et al.* 2008). Vescovi e Nammour, em 2010 concluíram que o laser parece ser um tipo de tratamento promissor, sendo seguro, bem tolerado e pouco invasivo (principalmente nos estágios iniciais da doença).

Num estudo publicado em 2012, Vescovi e colaboradores discutiram que a cirurgia a laser com Er:YAG e a bioestimulação com LLLT é uma boa escolha de tratamento para a BRONJ, especialmente por seus efeitos antibacterianos e bioestimulantes, que podem proporcionar a cobertura total das lesões e diminuir o componente infeccioso, reduzindo os sintomas e proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes. Dentre as vantagens do Er:YAG, destacam-se o corte preciso e limpo, com mínimo trauma aos tecidos adjacentes, produzindo superfície favorável a aderência celular.

O laser de baixa intensidade (LLLT) induz às melhoras nos sintomas da BRONJ, como redução da inflamação e da dor, sugerindo que esse método pode ser útil, especialmente nos casos onde não é possível o tratamento cirúrgico. Vescovi e colaboradores, 2012 sugeriram que a combinação entre os diferentes tipos de tratamento leva a melhores resultados, para ambos os grupos de pacientes. Concluíram que a combinação entre a cirurgia assistida por laser Er:YAG e o LLLT, para o tratamento da BRONJ, poderia ser considerada como mais eficiente em comparação à farmacoterapia isolada, para o tratamento da doença e para a qualidade de vida desses pacientes.

O papel da descontinuação da terapia com BP antes da realização de procedimentos cirúrgicos é discutida na literatura. Tem sido relatado por diversos autores que, pelo menos para a BP orais, um período de pausa do medicamento (de um mínimo de 3 meses) pode ser benéfico em termos de cicatrização do tecido mole. Segundo Manfredi *et al*, 2010 a cura dos sítios de BRONJ não foi influenciada pela suspensão da terapia com BP, contudo, a decisão de suspender o tratamento deverá ser feita pelo médico prescritor, em vez do dentista.

Após a extração do elemento dentário, o remodelamento ósseo dos maxilares está deprimido, levando à ruptura espontânea ou má cicatrização. Deve-se notar que o local de osso pré-existente pode não ser de importância primordial. O tecido ósseo não é alterado com bisfosfonatos, mas a remodelação do tecido ósseo em osso esponjoso pode ser prejudicada levando a BRONJ (Allen *et al*. 2009).

Regev *et al*. 2008 sugeriram uma técnica alternativa para a extração dentária atraumática que evitaria a exposição óssea e as complicações associadas de osteonecrose. A técnica sugerida é realizar as extrações utilizando elásticos ortodônticos, colocados em torno das raízes, para causar esfoliação lenta e gradual dos dentes. Todos os alvéolos mostraram cicatrização secundária de tecidos moles, sem sinais de inflamação ou osso exposto durante os 9 meses de acompanhamento.

Gallego *et al*. 2011 relataram que, caso haja a indicação de tratamento endodôntico para pacientes que tenham história prévia de administração de bisfosfonatos, os procedimentos de minimização de trauma para o osso marginal e tecidos moles deverão ser considerados.

Têm sido relatados como potenciais co-fatores de risco ou condições de comorbidade risco para o desenvolvimento de BRONJ, diabetes mellitus tipo 2, o tratamento com esteróides, e tabagismo (Migliorati *et al.* 2005; Wyngaert *et al.* 2006). (Edwards *et al.* 2008). Quimioterapia, que pode causar trombose e infarto das artérias nutrientes nas maxilas e mandíbula também tem sido sugerido como importante (Lenz *et al.* 2005; Khosla *et al.* 2007; Christodoulou *et al.* 2009). Um relatório recente sugere que certos tipos de quimioterapia podem exacerbar lesões de BRONJ (Brunello *et al.* 2009).

A duração do tratamento com NBP é uma consideração importante na tomada de decisões de tratamento para pacientes expostos a estes fármacos. Os bisfosfonatos orais são geralmente considerados menos potentes do que as formulações intravenosas / injetáveis. As formulações orais menos potentes dos nBPS podem ter um perfil de risco de dose e duração (isto é, quanto maior o tempo de nBPS, maior o risco de BRONJ) (Fantasia 2009).

Fantasia relatou em 2009 um caso clínico em que após três infusões intravenosas, ocorreu o desenvolvimento de BRONJ na maxila e na mandíbula. E concluiu que interrupção da nBP intravenosa pode ou não afetar a progressão da BRONJ, assim, muitas vezes os pacientes continuarão com a utilização de nBPs na reavaliação dos potenciais riscos e benefícios desta terapia.

Além disso, é bem conhecido que não é apenas a potência do BPS, mas também o período e a via de administração são características importantes para a determinação dos riscos para o início de osteonecrose. Especificamente quando se diz respeito a BPs orais, tem sido demonstrado que o risco de desenvolver ONJ está intimamente relacionado com a duração de tratamento e parece ser mais elevada, após 3 anos de tratamento (Sedghizadeh *et al.* 2009; Ruggiero *et al.* 2009).

Woo *et al.* 2007 e Yoneda *et al.* 2010 relataram que a probabilidade de desenvolvimento de osteonecrose após a administração intravenosa de bisfosfonatos é relatada como sendo 5,48% dentro de um período de 6 anos.

Zoledronato (Zometa) é mais potente do que o pamidronato (Aredia), e pamidronato (Aredia) é mais potente do que os bisfosfonatos por via oral. A via de intravenosa de administração causa maior exposição ao fármaco do que na via oral (Durie *et al.* 2005; Bamias *et al.* 2005; Hoff *et al.* 2006; Badros *et al.* 2006).

Por outro lado, Marx *et al.* 2007, relataram que os sinais e sintomas de BRONJ são semelhantes em doentes tratados com a BP para fins oncológicos ou

não oncológicas. Tem sido referido que as lesões de BRONJ em pacientes tratados com a BP orais são geralmente menos extensas e mais sensíveis ao tratamento em comparação com a osteonecrose induzida por BP administrados intravenosamente.

De acordo com a diretriz de tratamento produzida pelas AAOMS, os tratamentos ideais para pacientes com estágio dois ONJ incluem antibióticos de amplo espectro, gargarejo com um enxágue oral e debridamento de tecido superficial para aliviar a dor e reduzir a estimulação do tecido mole (AAOMS 2007; Ruggiero *et al.* 2009).

Não há nenhum tratamento eficaz de BP relatado para ONJ e, com base na experiência dos clínicos, terapia conservadora é recomendada como primeira opção (Shirota *et al.* 2009).

A cura espontânea de BRONJ foi relatada apenas pela interrupção do tratamento com bisfosfonatos. Considerando-se esses relatos, uma pausa no tratamento com bisfosfonatos, quer para cirurgia oral elegível ou razões terapêuticas tem de ser esclarecida nos próximos estudos controlados (Wutzl *et al.* 2011).

Antes do tratamento mensal com bisfosfonatos administrados intravenosamente, o paciente deve passar por um exame oral completo, todos os dentes com prognóstico duvidoso devem ser removidos, todos os procedimentos odontológicos invasivos devem ser concluídos e saúde periodontal ideal deve ser alcançada (Mehrotra *et al.* 2008; Dimopoulos *et al.* 2009).

Quando não há nenhuma área necrótica aparente em pacientes que foram tratados quer com bisfosfonatos orais ou intravenoso (pacientes de maior risco), nenhum tratamento é indicado e deve-se orientar o paciente. Quando há osso necrosado exposto em pacientes assintomáticos sem evidência de infecção (estágio 1), o tratamento com enxaguatório bucal antibacteriano, acompanhamento clínico trimestral, orientação do paciente e revisão das indicações do período da terapia de bisfosfonatos (Ruggiero *et al.* de 2009).

Quando o paciente encontra-se no estágio 2, isto é, osso necrosado exposto associado com infecção, como evidenciado pela dor e eritema na região de osso exposto, com ou sem drenagem purulenta, recomenda-se tratamento com antibióticos orais. Já no estágio 3, pode-se observar clinicamente osso necrosado exposto em pacientes com sintomatologia dolorosa e infecção. Pode-se observar osso exposto e necrótico que se estende além da região do osso alveolar,

resultando em fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação antral nasal / oral, oral, ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou do assoalho do seio. Nesses casos é indicada antibioticoterapia e controle da dor, podendo-se lançar mão de debridamento cirúrgico ou ressecção cirúrgica quando tem-se sintomatologia dolorosa e de infecção por longo período (Ruggiero *et al.* 2009).

Edwards e colaboradores, em 2008, relatam que todos os pacientes devem realizar exames odontológicos de rotina. Os pacientes a que são prescritos bisfosfonatos orais e não estão recebendo um cuidado dental regular provavelmente se beneficiariam de um exame oral completo, antes ou durante a parte inicial de sua terapêutica com bisfosfonatos.

Migliorati e colaboradores, em 2010 relatam que os pacientes que tomam bisfosfonatos podem não estar cientes de que BRONJ pode se desenvolver depois de um tratamento invasivo e concluíram que um processo de comunicação mais eficaz entre os médicos e dentistas que prescrevem, e os pacientes que utilizam bisfosfonatos é necessário.

Bauer e colaboradores, em 2011 concluíram após entrevistas de pacientes que tomam bisfosfonatos, que o nível de informação é baixo em relação aos efeitos colaterais dos BP, particularmente o risco de BRONJ e que há a necessidade dos médicos sensibilizarem os pacientes sobre os relevantes riscos antes do tratamento ser iniciado. No entanto, pelo fato de BON ser um efeito adverso que quase exclusivamente afeta a cavidade oral, (Woo *et al.* 2006) os médicos podem sentir-se desconfortáveis discutindo tais efeitos com os seus pacientes. Bisfosfonatos podem causar uma variedade de efeitos colaterais que podem afetar a saúde oral, tratamento dental e qualidade de vida (Ciancio *et al.* 2004).

Além disso, os pacientes precisam ser incluídos em uma rede integrada entre as disciplinas dos especialistas, a fim de assegurar um nível de informação suficiente e bem sucedida, reduzindo simultaneamente os efeitos colaterais negativos para a maior extensão possível (Bauer *et al.* 2011).

Miglionati e colaboradores realizaram um estudo em 2010, em que entrevistaram pacientes que procuravam uma Faculdade de Odontologia no sul da Flórida para tratamento odontológico de rotina e que estavam fazendo uso de bisfosfonatos. Eles relataram que 82 por cento dos pacientes não lembraram ou não tinham certeza sobre terem sido avisados sobre o risco de desenvolvimento de BON pelos médicos que prescreveram os bisfosfonatos. Além disso, eles

expressaram preocupação com relação ao tratamento dental após terem sido informados pelo especialista em medicina oral sobre as possíveis complicações

Por outro lado, os pacientes podem indicar que eles não se recordam de terem sido informados sobre possíveis complicações por seus médicos que prescreveram os bisfosfonatos. Devido a essa possível falha de comunicação e o risco de desenvolver BON, é recomendado que o paciente assine por escrito um formulário de consentimento antes de se submeter a cirurgia dental ou outro procedimento invasivo (Migliorati *et al.* 2005; Ruggiero *et al.* 2009; Edwards *et al.* 2009). O consentimento informado no formulário atesta que o paciente foi informado sobre alternativas de tratamento e o risco de desenvolvimento BON e concorda que a proposta de tratamento era a melhor opção disponível (Migliorati *et al.* 2010).

Além disso, as preocupações dos pacientes sobre o risco de desenvolvimento de BON pode resultar na interrupção do uso de bisfosfonatos sem discutir suas decisões com seus médicos em primeiro lugar. Esta ação pode colocar os pacientes em risco de sofrer graves e potencialmente fatais efeitos adversos (Keene *et al.* 1993; Robbins *et al.* 2006). Assim, dentistas nunca devem recomendar que os pacientes suspendam qualquer forma de terapia médica sem primeiro consultar o médico responsável. Além disso, os médicos devem indicar a seus pacientes que informem seus dentistas que estão recebendo terapia com bisfosfonatos e que a utilização da medicação não deve ser interrompida sem o acordo do profissional que prescreveu o medicamento. Um esforço de colaboração entre médicos e dentistas em educar os pacientes sobre os riscos e reações adversas a esses medicamentos podem evitar mal-entendidos graves e desastrosas consequências (Migliorati *et al.* 2010).

CONCLUSÃO:

Conclui-se que o risco de desenvolver BON aparentemente permanece baixo para os pacientes que recebem terapia com bisfosfonatos orais por menos de 3 anos. Portanto, o tratamento odontológico de rotina, geralmente não deve ser modificado em decorrência do uso de bisfosfonatos orais. Para esses pacientes a colocação de implante, exodontia, tratamento periodontal, endodôntico, restaurador e protético pode ser realizado de forma conservadora, porém o paciente deve ser informado do possível risco de desenvolver osteonecrose.

Já os pacientes que recebem bisfosfonatos por via intravenosa devem passar por exame odontológico completo previamente ao início da terapia com bisfosfonatos intravenoso, no qual todos os dentes com prognóstico duvidoso devem ser extraídos, todos os procedimentos odontológicos invasivos devem ser concluídos e o periodonto deve estar saudável. Para esses pacientes os procedimentos odontológicos invasivos durante o tratamento com bisfosfonatos não é indicado, no entanto quando for uma emergência o tratamento deve ser realizado tomando todas as precauções.

Apesar de existir inúmeros estudos a respeito de osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos há ainda dentistas e médicos desinformados sobre esse assunto. Além disso, os pacientes parecem não saber os verdadeiros riscos ou efeitos colaterais desses medicamentos.

REFERÊNCIAS:

Abu-Id, M. H., Warnke, P. H., Gottschalk, J., Springer, I., Wiltfang, J., Acil, Y., Russo, P. A. & Kreusch, T. 'Bis-phosphy jaws' – high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg (2008), 36 (2), 95–103.

Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg (2007); 18(5):1071–5

Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg (2009); 67(5):61–70.

Assael LA: Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: Clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. J Oral Maxillofac Surg (2009), 67(Suppl 1):35.

Avorn J, Shrank WH. Communicating drug benefits and risks effectively: there must be a better way. Ann Intern Med (2009); 150(8): 563-564.

Badros A, Weikel D, Salama A, et al: Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. J Clin Oncol (2006), 24:945.

Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. J Clin Oncol (2005), 23:8580.

Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, et al: Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: A correlation between imaging techniques and histopathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod (2008) 105:358.

Bedogni et al. Osteonecrosis of Jaw After Implant Surgery. J Oral Maxillofac Surg (2010).

Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol (2002), 20:3719.

Brunello A, Saia G, Bedogni A, et al: Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Bone (2009) 44:173.

Cesar A. Migliorati, Katia Mattos and Mitzi J Palazzolo. How Patients' Lack of Knowledge About Oral Bisphosphonates Can Interfere With Medical and Dental Care J Am Dent Assoc (2010); 141; 562-566

Ciancio SG. Medications' impact on oral health. JADA (2004); 135(10):1440-1448.

Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, et al: Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. Oncology (2009), 76:209.

Conte-Neto N, Bastos AS, Spolidorio LC, Marcantonio RA, Marcantonio E Jr. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rheumatoid arthritis patients: a critical discussion and two case reports. Head Face Med. (2011); 7:1-7.

Delmas PD, Meunier PJ: The management of Paget's disease of bone. N Engl J Med (1997) 336:558.

Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates [Letter]. N Engl J Med (2005), 353:99.

Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* (2009), 20:117.

Edwards, B. J., Gounder, M., McKoy, J. M., et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncology*, (2008), 9 (12), 1166–1172.

Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* (2008), 139: 1674-1677.

Fantasia JE. Bisphosphonates-what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg* (2009); 67 (5 Suppl): 53- 60.

Gallagher L, Naidoo P. Prescription drugs and their effects on swallowing. *Dysphagia* (2009); 24(2):159-166.

Gallego et al. Rubber Dam Clamp Trauma and BRONJ. *J Oral Maxillofac Surg* (2011)

Hoff, A. O., Toth, B. B., Altundag, K., et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Journal Bone Mineral Research*, (2008), 23 (6), 826–836.

Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al: Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *ASCO Annual Meeting Proceedings* (postmeeting edition). *J Clin Oncol* (2006), 24:8528.

Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* (2007), 18(12):2015-2019.

Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* (1993), 307(6914):1248-1250.

Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* (2008), 35(7):1391–7.

Khosla S, Burr D, Cauley J, et al: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* (2007), 22:1479.

Lenz J, Steiner-Krammer B, Schmidt W, et al: Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg* (2005), 33: 395.

Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al: Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* (2005), 20:977.

Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Impl Res.* (2009); 20:87 95.

Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. *Br Dent J* (2009), 206(2):93–8.

Manfredi M., E. Merigo, R. Guidotti, M. Meleti, P. Vescovi: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* (2011); 40: 277–284.

Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* (2003) 61:1115.

Marx RE, Sawalari Y, Fortin M, Broumand V: Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* (2005), 63:1567-1575.

Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* (2007), 65: 2397–2410.

Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL: Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management: A large single institution update. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts* (2008), 26:205-26.

Merigo, E., Manfredi, M., Meleti, M., Corradi, D. & Vescovi, P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonate (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *Journal of Oral Pathology and Medicine* (2005), 34: 613–617.

Migliorati, C. A., Casiglia, J., Epstein, J., Jacobsen, P. L., Siegel, M. & Woo, S. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American academy of oral medicine position paper. *Journal American Dental Association*, (2005), 136, 1658–1668.

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper (published correction appears in *JADA* (2006);137[1]:26). *JADA* (2005); 136(12):1658-1668.

Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* (2008); 49(11):2156–62.

Nair K, Dolovich L, Cassels A, et al. What patients want to know about their medications; focus group study of patient and clinician perspectives. *Can Fam Physician* (2002) 48(1):104-110.

Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al: Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: Comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* (1993) 95:297.

Regev E, Lustmann J, Nashef R: Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate treated patients. *J Oral Maxillofac Surg* (2008), 66: 1157.

Reid, I. R. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone*, (2009), 44 (1), 4–10.

Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, Vescovi P, Polimeni A: Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomedicine and Laser Surgery* (2011) 29:447-452.

Robbins JA, Biggs ML, Cauley J. Adjusted mortality after hip fracture: from the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* (2006); 54(12):1885-1891.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* (2004), 62:527.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – 2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* (2009), 67:2-12.

Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: An institutional inquiry. *J Am Dental Assoc.* (2009); 140:61-6.

Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. Clin. Oral Impl. Res. 20, (2009); 1402–1408

Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. Am J Med (2009); 122(2 Suppl.):S33–45.

Stubinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R: A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. Lasers in Surgery and Medicine (2009) 41:26-30.

Terpos E, Sezer O, Croucher PJ, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San MJ, et al: The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. Ann Oncol (2009), 20: 1303 e1317.

Van den Wyngaert T, Huizing M, Vermorken J: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Cause and effect or a post hoc fallacy? Ann Oncol (2006), 17:1197.

Vescovi P. Osteonecrosi dei Mascellari e Bifosfonati. Milano: Tecniche Nuove Edizioni (2008).

Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. Photomed Laser Surg (2008); 26(1):37–46.

Vescovi P, Nammour S: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. Minerva Stomatol (2010), 59(4):181-213.

Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, Fornaini C, Rocca JP, Bonanini M, Ferri T, Nammour S: Early Surgical Laser-Assisted

Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A Retrospective Analysis of 101 Treated Sites with Long-Term Follow-Up. *Photomedicine and Laser Surgery* (2012), 30:5-13.

Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* (2007); 65(7):1328-1331.

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative (corrected) review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws (published correction appears in *Ann Intern Med* (2006); 145[3]:235). *Ann Intern Med* (2006); 144(10):753-761.

Woo SB, Solomon DH. Bisphosphonate therapy for cancer and prevalence of inflammatory jaw conditions. *J Natl Cancer Inst* (2007), 99:986-7.

Wutzi A, Pohl S, Sulzbacher I, Seemann R, Lauer G, Ewers R, Drach J, Klug C. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws *Head Neck*. (2012), Feb;34(2):194-200. doi: 10.1002/hed.21708. Epub (2011) Mar 11.

Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*. (2007); 18:1363–70.

Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* (2010); 28:365-83