

Associação entre Eventos Endodônticos e Casos de Osteonecrose dos Maxilares por Exposição a Bisfosfonato

Association between Endodontic Events and Cases of Jaw Osteonecrosis by Bisphosphonate Exposure

Maiara Vieira Abreu¹, Mariana Fampa Fogacci², Davi da Silva Barbirato²

¹Acadêmica de Odontologia – Faculdades Integradas Aparício Carvalho (FIMCA), ²Professor, Pós-Doutorado – Faculdades Integradas Aparício Carvalho (FIMCA)

RESUMO

Introdução: Pacientes em tratamento com bisfosfonatos ou mesmo com queixa principal de uma lesão bucal com diagnóstico provável de osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonatos podem ser frequentes na rotina diária de atendimento odontológico. **Objetivos:** A presente pesquisa objetiva revisar de forma sistematizada os estudos existentes sobre a relação entre procedimentos endodônticos e eventos de osteonecrose em ossos maxilares expostos a Bisfosfonatos. **Materiais e Métodos:** A estratégia de busca sistemática de artigos contemplou as principais fontes de evidência científica, bases de dados convencionais e também fontes de dados não publicados, além de busca manual das referências bibliográficas dos artigos pré-selecionados. A busca foi feita utilizando-se as palavras-chave obtidas por descritores relacionados com a pergunta a ser respondida. **Resultados:** A busca inicial resultou em 683 artigos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, oito artigos foram selecionados para a tabulação e coleta de dados. Apenas dois estudos avaliaram causalidade entre procedimentos endodônticos e eventos de osteonecrose nos ossos maxilares, em pacientes usuários de bisfosfonatos. Dos procedimentos odontológicos avaliados, os menos frequentemente relacionados com os casos dessa patologia foram as terapias endodônticas (0,8% dos casos). **Conclusão:** A realização de procedimentos endodônticos em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos pode resultar em casos de osteonecrose dos ossos maxilares. Entretanto, mais estudos são necessários para investigar a possível relação de causalidade entre o fator de exposição (procedimentos endodônticos) e o desfecho (osteonecrose dos maxilares, em pacientes usuários de bisfosfonatos) estudados.

Palavras-chave: Bisfosfonato, Alendronato, Zoledronato, Pamidronato, Osteonecrose, Endodontia.

ABSTRACT

Introduction: Patients treated with bisphosphonates or even with a major complaint of a buccal lesion with probable diagnosis of osteonecrosis of the maxillary bones due to the use of bisphosphonates may be frequent in the daily routine of dental care. **Objectives:** The present study aims to systematically review existing studies on the relationship between endodontic procedures and events of osteonecrosis in maxillary bones exposed to bisphosphonates. **Materials and Methods:** The systematic search strategy of articles included the main sources of scientific evidence, conventional databases as well as unpublished data sources, and manual search of the bibliographic references of the pre-selected articles. The search was done using the keywords obtained by descriptors related to the question to be answered. **Results:** The initial search resulted in 683 articles. After applying the eligibility criteria, eight articles were selected for tabulation and data collection. Only two studies evaluated causality between endodontic procedures and events of osteonecrosis in maxillary bones in patients using bisphosphonates. Of the dental procedures evaluated, the least frequently related cases of this pathology were endodontic therapies (0.8% of cases). **Conclusion:** Performing endodontic procedures in patients who use bisphosphonates may result in cases of osteonecrosis of the maxillary bones. However, further studies are needed to investigate the possible causal relationship between the exposure factor (endodontic procedures) and the outcome (osteonecrosis of the jaws in patients using bisphosphonates).

Key words: Bisphosphonate, Alendronate, Zoledronate, Pamidronate, Osteonecrosis, Endodontics.

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos foram criados no ano de 1800, mas só começaram a ser utilizados em meados de 1970, para tratar distúrbios do metabolismo do cálcio (CLEMENTE, 2016). Trata-se de uma medicação quimicamente estável, análoga do composto de pirofosfato imorgânico, e está

dividida basicamente em duas classes medicamentosas: bisfosfonatos sem ou com nitrogênio em sua estrutura química. Os bisfosfonatos não-nitrogenados causam a morte celular por agirem como substrato na síntese de análogos citotóxicos de ATP (adenosina trifosfato)

durante o metabolismo de osteoclastos. Essas células, ao internalizarem o fármaco, perdem a eficiência na síntese de colesterol e morrem conseqüentemente ao comprometimento do transporte vesicular citoplasmático (WANG et al., 2007).

Segundo Fleisch et al. (1998), ao se tornar biodisponível na corrente sanguínea, 50% do bisfosfonato é absorvido pelo tecido ósseo e os outros 50% que não foram metabolizados são excretados pela urina. Os bisfosfonatos podem inibir a reabsorção óssea mediada por osteoclastos por ter efeito sobre o recrutamento, a diferenciação e a atividade de osteoclastos, ou por induzir a apoptose dessas células (MARX, 2007).

O composto bisfosfonato tem afinidade por áreas ósseas (hidroxiapatita) com processo inflamatório ativo, em decorrência de diversos fatores locais como citocinas pró-inflamatórias, prostaglandina E2 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ou outras moléculas de sinalização capazes de ativar osteoclastos ou seus precursores (HOEFERT et al., 2015; MARTINS et al., 2015; GODA et al., 2015). Infecções, secundárias ou não, do osso alveolar exposto na cavidade bucal, podem ocasionar a osteonecrose por não haver uma resposta celular tecidual local eficiente (comprometimento dos macrófagos (células fagocíticas), e com isso a inflamação local ser persistente e intensa, acompanhada de necrose (MARTINS et al., 2015; MOREAU et al., 2007).

Pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, associados ou não a outros medicamentos, em geral, não apresentam sintomas clínicos em decorrência disso. Segundo Campos et al. (2003), náuseas, vômito, diarreia, esofagite, úlceras

esofágicas, dores ósseas, nos músculos e articulações podem acontecer pelo uso dessa medicação. Os bisfosfonatos são indicados para o tratamento de doenças e distúrbios do metabolismo ósseo, como a doença de Paget, as neoplasias malignas e seus eventos de metástase, e a osteoporose (DEVOGELAER, 1996).

Pacientes em tratamento com bisfosfonatos ou mesmo com queixa principal de uma lesão bucal com diagnóstico provável de osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonatos podem ser frequentes na rotina diária de atendimento odontológico. A osteoporose, por exemplo, é uma patologia relativamente comum cuja prevalência aumenta com a idade. Perdas ósseas mais intensas podem ser percebidas após 40 e 50 anos de idade, independente do sexo, sendo as mulheres mais acometidas do que os homens em função das mudanças hormonais decorrentes da menopausa (DAO et al., 1993). O potencial de estabilizar e reverter a perda óssea corporal, aumentar a densidade óssea, e diminuir o risco de fratura patológica, faz dos bisfosfonatos medicamentos altamente eficientes e indicados para o tratamento da osteoporose (MIGLIORATI et al., 2006).

O que se sabe sobre a predileção da osteonecrose pelos ossos maxilares em pacientes usuários de bisfosfonatos, é que os ossos alveolares estão em constante reparo de micro fraturas causadas pela dissipação de forças transmitidas pelos dentes a esse tecido ao redor. Em decorrência disso, a lâmina dura acumula altas concentrações de bisfosfonatos e modifica sua remodelação, sendo identificado radiograficamente pela intensidade da radiopacidade (densidade óssea aumentada) (DE CAMARGO et al., 2014; ROSINI et al., 2015).

Segundo a AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007), pacientes que fazem uso de bisfosfonatos há menos de três anos e não possuem fatores de risco para a osteonecrose dos maxilares podem ser submetidos a procedimentos cirúrgicos orais sem qualquer restrição. Apesar disso, a AAOMS recomenda que os profissionais, cirurgiões-dentistas, informem esse tipo de paciente sobre o risco de ele desenvolver osteonecrose, e mantenham um termo de consentimento informado assinado pelo paciente em anexo, no prontuário.

Alguns autores sugerem que os bisfosfonatos, por si só, não causam osteonecrose, mas sim algum evento/estímulo local. Entretanto, casos de osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonatos, idiopáticos, foram relatados na literatura (WHITEHOUSE, 2015). Intervenções cirúrgicas de emergência, periodontite não tratada, uso de próteses removíveis ou até mesmo tratamentos endodônticos podem resultar em osteonecrose nos ossos maxilares por uso de bisfosfonato (MARX et al., 2005; MIGLIORATI et al., 2006). A relevância de se estudar a relação entre procedimentos clínicos e cirúrgicos odontológicos e a osteonecrose nos maxilares de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos não se restringe à gravidade da patologia (significativa morbimortalidade) (SHANNON et al., 2011), mas principalmente ao fato de a previsibilidade dos diferentes protocolos de tratamento para essa patologia ser incerta, e seus resultados ainda serem inconsistentes (MARX et al., 2005; ANGUITA et al., 2006).

O presente estudo objetiva conduzir uma revisão sistemática, abordando a possível relação entre

procedimentos endodônticos e a osteonecrose nos ossos maxilares expostos aos bisfosfonatos.

MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia da presente revisão sistemática foi conduzida baseada no Manual Cochrane para Desenvolvimento de Revisões Sistemáticas de Intervenção, versão 5.1.0 (“Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”) (HIGGINS & GREEN, 2011), e a redação segue as orientações do PRISMA *statement* (MOHER et al., 2009).

Definição da Pergunta

A presente pesquisa objetiva revisar de forma sistematizada os estudos existentes sobre a relação entre procedimentos endodônticos e eventos de osteonecrose em ossos maxilares expostos a bisfosfonatos, respondendo à seguinte questão: A realização de procedimentos endodônticos em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos pode resultar em casos de osteonecrose dos ossos maxilares?

A formulação da pergunta e dos objetivos do estudo foram estabelecidos através da estratégia PECO (acrônimo para Participantes, Exposição, Comparação e Desfecho, esse último, do inglês Outcome) (MOHER et al., 2009) a fim de comparar se intervenções endodônticas (C) em pacientes (P) submetidos a tratamento com bisfosfonatos (E) pode induzir a Osteonecrose dos maxilares (O).

Estratégia de Busca

A estratégia de busca sistemática de artigos contemplou as principais fontes de evidência científica, bases de dados convencionais e também fontes de dados não publicados, além de busca manual das referências bibliográficas dos artigos pré-selecionados.

As seguintes bases de dados foram consultadas: PubMed e BVS Bireme, no período de setembro a outubro de 2017. A busca foi feita utilizando-se as palavras-chave obtidas por descritores relacionados com a pergunta a ser respondida. Para isso, o maior número possível de palavras-chave foi contemplado, por meio da busca de descritores e sinônimos possíveis, utilizando as ferramentas do Mesh (PubMed) e DeCS (BVS). Após definidas, as palavras-chave foram organizadas por meio de operadores booleanos, para então montar a estratégia de busca a ser utilizada nas diferentes bases de dados, da seguinte forma:

DeCS: (Difosfonatos OR Bifosfonatos OR Bisfosfonatos OR Osteonecrose da Arcada OR Osseodentária Associada a Difosfonatos OR Osteonecrose Associada a Bifosfonatos OR Osteonecrose Associada a Bisfosfonatos OR Osteonecrose Associada a Difosfonatos OR Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos OR Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos OR Osteonecrose Associada aos Difosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Bifosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Bisfosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada aos Bifosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada aos Bisfosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Bifosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Bisfosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Difosfonatos OR Osteonecrose por Bifosfonatos OR Osteonecrose por Bisfosfonatos OR Osteonecrose por Difosfonatos OR Osteonecrose OR Necrose

Asséptica do Osso OR Necrose Avascular do Osso OR Doença de Kienböck OR Lunatomalacia OR Necrose Óssea Asséptica OR Necrose Óssea Avascular OR Necrose Óssea Térmica OR Necrose Óssea);

MeSH: ((Endodontic OR Endodontics OR Endodontology OR Root Canal Therapy OR Root Canal Obturation OR Canal Obturation, Root OR Canal Obturations, Root OR Obturation, Root Canal OR Obturations, Root Canal OR Root Canal Obturations OR Endodontic Obturation OR Endodontic Obturations OR Obturation, Endodontic OR Obturations, Endodontic OR Canal Therapies, Root OR Canal Therapy, Root OR Root Canal Therapies OR Therapies, Root Canal OR Therapy, Root Canal OR Dental Pulp Devitalization OR Devitalization, Dental Pulp OR Pulp Devitalization, Dental OR Retrograde Obturation OR Obturation, Retrograde OR Obturations, Retrograde OR Retrograde Obturations OR Root Canal Preparation OR Canal Preparation, Root OR Canal Preparations, Root OR Preparation, Root Canal OR Preparations, Root Canal OR Root Canal Preparations OR Dental Pulp Capping OR Pulp Capping, Dental OR Pulp Capping OR Capping, Pulp OR Cappings, Pulp OR Pulp Cappings OR Capping, Dental Pulp OR Cappings, Dental Pulp OR Dental Pulp Cappings OR Pulp Cappings, Dental OR Pulpectomy OR Pulpectomies OR Pulpotomy OR Pulpotomies OR Apicoectomy OR Apicoectomies OR Dental Pulp Diseases OR Pulp Diseases, Dental OR Diseases, Dental Pulp OR Pulp Disease, Dental OR Dental Pulp Disease OR Disease, Dental Pulp OR Dental Pulp Necrosis OR Dental Pulp Necroses OR Necroses, Dental Pulp OR Pulp Necroses, Dental OR Pulp Necrosis,

Dental OR Pulp Necroses OR Pulp Necrosis OR Necrosis, Pulp OR Necroses, Pulp OR Necrosis, Dental Pulp OR Gangrene, Dental Pulp OR Pulp Gangrene OR Gangrene, Pulp OR Gangrenes, Pulp OR Pulp Gangrenes OR Pulp Gangrene, Dental OR Dental Pulp Gangrene OR Pulp Mummification OR Mummification, Pulp OR Mummifications, Pulp OR Pulp Mummifications OR Dental Pulp Autolysis OR Autolyses, Dental Pulp OR Dental Pulp Autolyses OR Pulp Autolyses, Dental OR Pulp Autolysis, Dental OR Autolysis, Dental Pulp OR Tooth, Nonvital OR Nonvital Tooth OR Tooth, Devitalized OR Devitalized Tooth OR Tooth, Pulpless OR Pulpless Tooth OR Teeth, Pulpless OR Pulpless Teeth OR Teeth, Devitalized OR Devitalized Teeth OR Teeth, Nonvital OR Nonvital Teeth OR Teeth, Endodontically-Treated OR Endodontically-Treated Teeth OR Teeth, Endodontically Treated OR Tooth, Endodontically-Treated OR Endodontically-Treated Tooth OR Tooth, Endodontically Treated OR Pulpitis OR Pulpitides OR Inflammation, Endodontic OR Endodontic Inflammation OR Endodontic Inflammations OR Inflammations, Endodontic OR Dental Pulp Exposure OR Exposure, Dental Pulp OR Pulp Exposure, Dental) AND (Osteonecrosis OR Osteonecroses OR Bone Necrosis OR Bone Necroses OR Necroses, Bone OR Necrosis, Bone OR Necrosis, Avascular, of Bone OR Avascular Necrosis of Bone OR Bone Avascular Necrosis OR Kienbock Disease OR Kienbock's Disease OR Kienboeck Disease OR Kienboeck's Disease OR Kienboecks Disease OR Necrosis, Aseptic, of Bone OR Aseptic Necrosis of Bone OR Bone Aseptic Necrosis OR Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate

Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws OR Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws OR Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw OR Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated OR Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Associated OR Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Related OR Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Related OR Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Induced OR Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Induced OR Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Related OR Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Related OR Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Associated OR Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated OR Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws OR Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaws OR Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Induced OR Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Induced OR Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis OR Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis OR Bisphosphonate-Associated Osteonecroses OR Osteonecroses, Bisphosphonate-Associated OR Osteonecrosis, Bisphosphonate-Associated OR Bisphosphonate Osteonecrosis OR Bisphosphonate Osteonecroses OR Osteonecroses, Bisphosphonate OR Osteonecrosis, Bisphosphonate OR Bisphosphonates OR Diphosphonates OR Alendronate

OR Aminohydroxybutane Bisphosphonate OR Bisphosphonate, Aminohydroxybutane OR 4-Amino-1-Hydroxybutylidene 1,1-Biphosphonate OR 4 Amino 1 Hydroxybutylidene 1,1 Biphosphonate OR Alendronate Sodium OR Sodium, Alendronate OR Alendronate Monosodium Salt, Trihydrate OR Fosamax OR MK-217 OR MK 217 OR MK217 OR Clodronic Acid OR Acid, Clodronic OR Dichloromethane Diphosphonate OR Diphosphonate, Dichloromethane OR Dichloromethylenebisphosphonate OR Dichloromethanediphosphonic Acid OR Acid, Dichloromethanediphosphonic OR Dichloromethylene Biphosphonate OR Biphosphonate, Dichloromethylene OR Dichloromethylene Diphosphonate OR Diphosphonate, Dichloromethylene OR Cl2MDP OR Dichloromethanediphosphonate OR Clodronate OR Clodronate Disodium OR Disodium, Clodronate OR Clodronate Sodium OR Sodium, Clodronate OR Bonefos OR Etidronic Acid OR 1-hydroxyethylene diphosphonic acid OR Hydroxyethylidene Diphosphonic Acid OR Diphosphonic Acid, Hydroxyethylidene OR Etidronate OR 1-Hydroxyethane-1,1-Diphosphonate OR 1 Hydroxyethane 1,1 Diphosphonate OR 1-Hydroxyethylidene-1,1-Bisphosphonate OR 1 Hydroxyethylidene 1,1 Bisphosphonate OR EHDP OR 1,1-hydroxyethylenediphosphonate OR 1,1 hydroxyethylenediphosphonate OR HEDP OR Hydroxyethanediphosphonate OR Ethanehydroxyphosphate OR Ethanehydroxydiphosphonate OR Etidronate Disodium OR Phosphonic acid, 1-hydroxyethylidene bis-, disodium salt OR Sodium

Etidronate OR Etidronate, Sodium OR Disodium 1-Hydroxyethylene Diphosphonate OR 1-Hydroxyethylene Diphosphonate, Disodium OR Diphosphonate, Disodium 1-Hydroxyethylene OR Disodium 1 Hydroxyethylene Diphosphonate OR Disodium Etidronate OR Etidronate, Disodium OR HEDSPA OR Dicalcium Etidronate OR Etidronate, Dicalcium OR Dicalcium EHDP OR EHDP, Dicalcium OR Xidifon OR Xydiphone OR Xidiphon OR Didronel OR Etidronate, Tetrapotassium Salt OR Salt Etidronate, Tetrapotassium OR Tetrapotassium Salt Etidronate OR 1-hydroxyethylene diphosphonic acid, Tetrapotassium Salt OR Risedronate Sodium OR Sodium, Risedronate OR 2- 3-pyridinyl -1-hydroxyethylidene-bisphosphonate OR 1-Hydroxy-2- 3-pyridyl ethylidene diphosphonate OR 2- 3-pyridinyl -1-hydroxyethylidenebisphosphonate OR Risedronic Acid, Monosodium Salt OR Risedronate OR Bisphosphate Risedronate Sodium OR Risedronate Sodium, Bisphosphate OR Sodium, Bisphosphate Risedronate OR Risedronic Acid OR Acid, Risedronic OR Actonel OR Atelvia).

Crêterios de Elegibilidade

Os cr terios de inclusão dos artigos foram:

- artigos publicados em qualquer idioma;
- artigos que tenham abordado o uso de bisfosfonatos de forma sist mica;
- artigos em que o desfecho primário ou secundário contemplaram a osteonecrose dos maxilares, e o possível/potencial fator de exposi o tenha sido algum procedimento endodôntico.

Os cr terios de exclusão foram:

- artigos que tenham abordado efeitos do uso de bisfosfonatos no tratamento endodôntico;
- artigos que tenham abordado o uso de

bisfosfonatos para a irrigação de canais radiculares;

- artigo de estudo piloto (pilot study);
- Artigos de carta ao editor (letter to the editor);
- Artigos de recomendações (position papers);
- Artigos de revisão (review):
- Artigos de “registro” ou “protocolo” de pesquisa pré-execução.

Busca Sistemática / Avaliação Elegibilidade

Após a busca inicial, os artigos foram inspecionados, de forma independente, por dois examinadores, primeiramente pelo título e resumo. Publicações que apresentaram no título e/ou no resumo os termos descritores utilizados para busca, foram selecionadas para leitura. Publicações sem resumo, porém com os descritores da busca contidos no título, foram inspecionadas na íntegra. Após a seleção, os dois examinadores leram as publicações e, aplicados os critérios de elegibilidade, aquelas que contemplaram os critérios de inclusão, foram direcionadas para a próxima etapa. Quando houve discordância sobre a seleção dos artigos pelos dois examinadores, um terceiro examinador foi recrutado e após uma reunião, revisaram e decidiram sobre a inclusão ou não do artigo na revisão.

Os artigos incluídos foram organizados de forma sistematizada por tipo de estudo (delineamento) e tabulados para extração dos dados.

De acordo com o tipo de desenho de estudo, os estudos foram criticamente avaliados, para determinação do risco de viés. A avaliação de qualidade dos artigos constitui uma etapa fundamental das revisões sistemáticas. A ferramenta de análise de risco de viés utilizada na

presente revisão foi a do NIH (*National Institutes of Health*): “*Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-sectional studies*” – NHLBI-NIH (*National Heart Lung and Blood Institute – National Institutes of Health*). Essa ferramenta consiste em critérios a serem investigados em cada estudo avaliado e julgados como adequados (SIM), inadequados (NÃO), ou indeterminados. De modo geral, SIM foi atribuído quando o parâmetro avaliado não apresentou risco de viés para o estudo; NÃO, quando o critério não foi contemplado e o risco de viés existia; e indeterminado, quando não foi possível determinar se o critério havia sido atendido ou não.

RESULTADOS

A busca inicial no PubMed resultou em 626 artigos e na BVS, 57 artigos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, oito artigos foram selecionados para a tabulação e coleta de dados (Figura 1). Nesses artigos, a busca manual por outros estudos foi feita, em sua lista de referências bibliográficas, e nenhum artigo a mais foi encontrado. Dos oito artigos incluídos, cinco foram estudos de relato de caso, dois longitudinais retrospectivos e um longitudinal prospectivo.

Vahtsevanos et al. (2009) avaliaram um número significativo de indivíduos expostos à infusão de bisfosfonatos, e relataram não existir risco de osteonecrose por tratamento endodôntico não-cirúrgico. No entanto, a análise multivariada demonstrou que o uso de próteses removíveis (OR 2,02, IC 95%, 1,03 a 3,96), história de extração dental (OR 32,97, IC 95%, 18,02 a 60,31) ou uso de zoledronato (OR 28,09, IC 95%, 5,74 a 137,43),

e a dose dessa medicação (OR 2,02, IC 95%, 1,15 a 3,56) foram associadas com maior risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Fumar, possuir periodontite e tratamento endodôntico não aumentaram o risco dessa patologia em pacientes que receberam bisfosfonatos.

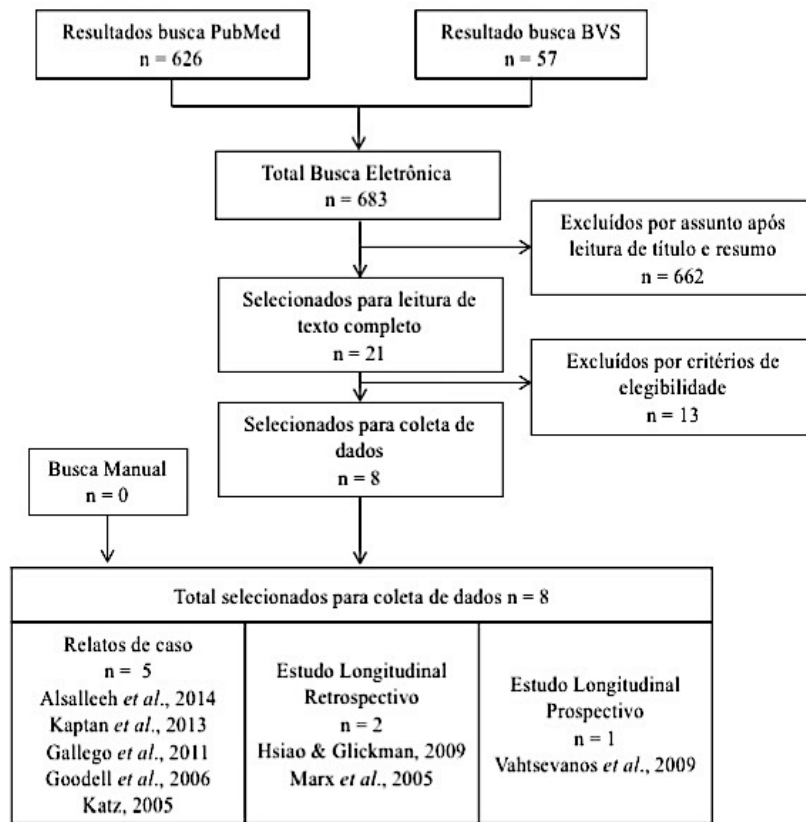


Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados.

Os resultados de Marx et al. (2005) estão apresentados na Tabela 1; em seu artigo, os autores afirmam que embora não seja possível realizar um estudo prospectivo controlado, randomizado e cego para provar a relação causal entre a terapia com bifosfonatos e a exposição de osso necrótico nos maxilares, os fármacos pamidronato, zoledronato e, menos frequente, o alendronato, demonstram uma correlação direta com essa patologia que não deve ser ignorada.

Dos artigos de relato de caso clínico, apenas Gallego et al. (2011) e Goodell et al. (2006) reportaram a ocorrência de osteonecrose possivelmente relacionada com tratamento endodôntico não-cirúrgico e cirúrgico. O primeiro estudo associou esse evento com o trauma local pelo grampo do isolamento absoluto. Nos outros três relatos de casos clínicos avaliados, os autores não identificaram a ocorrência de osteonecrose por tratamento endodôntico em pacientes usuários de bisfosfonatos. Quando presente, os principais sinais clínicos da osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonatos foram: exposição de osso necrótico, odor desagradável e eritema severa na mucosa adjacente.

Os resultados e o embasamento teórico contido em cada um dos oito artigos incluídos na revisão sistemática concordam no que se refere à etiologia da osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos, apontando procedimentos cirúrgicos e o uso de próteses removíveis como as principais causas.

Tabela 1. Dados principais dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Autor(es) e ano	Tipo de estudo	N	Bisfosfonato(s) e posologia	Principais achados
Vahsevanos et al., 2009*	Estudo Longitudinal Prospectivo	1621	Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato i.v. no mínimo 5 meses	Tratamento endodôntico não-cirúrgico não eleva o risco de osteonecrose em pacientes recebendo bisfosfonatos.
Hsiao & Glickman, 2009*	Estudo Longitudinal Retrospectivo	34		No grupo dos usuários de bisfosfonatos, 73,5% das lesões perirradiculares cicatrizaram. No grupo controle, 81,6%. Não houve diferença estatisticamente significativa. Procedimentos endodônticos não-cirúrgicos podem ser considerados seguros em pacientes usuários de bisfosfonatos.
				Tempo médio de indução para exposição e sintomas clínicos do osso = 14,3 meses para Pamidronato 12,1 meses para os dois (Pamidronato e Zoledronato) 9,4 meses para aqueles que receberam Zoledronato 3 anos para aqueles que receberam Alendronato
Marx et al., 2005	Estudo Longitudinal Retrospectivo	119	119 pacientes seguidos 32 (26%) receberam Pamidronato, 90 mg i.v. uma vez a cada 3 semanas ou 1 mês 48 (40,3%) receberam Zoledronato, 4 mg i.v. uma vez a cada 3 semanas ou 1 mês 36 (30,2%) estavam recebendo Pamidronato inicialmente e mais tarde foram alteradas para Zoledronato 3 (2,5%) estavam recebendo Alendronato: 1 estava tomando 10 mg/via oral/dia durante 6 anos e os outros 2 tomavam 10 mg/via oral/diariamente por 3 e 2 anos, respectivamente	62 (52,1%) foram tratados para mieloma múltiplo, 50 (42%) para câncer de mama metastático, 4 (3,4%) para câncer de próstata metastático e 3 (2,5%) para osteoporose Achados de apresentação além do osso exposto: 37 (31,1%) assintomática, 82 (68,9%) com dor, 28 (23,5%) dentes móveis e 21 (17,6%) com fistulas não cicatrizantes. 81 (68,1%) exposições ósseas ocorreram na mandíbula sozinhos, 33 (27,7%) na maxila e 5 (4,2%) em ambos os maxilares. O evento precipitante que produziu a exposição óssea foi espontâneo de 25,2%, remoção de dentes 37,8%, periodontite avançada 28,6%, cirurgia periodontal 11,2%, implantes dentários 3,4%, e cirurgia do canal radicular 0,8%.
Alsalleeh et al., 2014	Relato de Caso Clínico	1	Alendronato (via oral) 70mg/dia. Observação: Associação com Metotrexato (imunossupressor).	Tratamento endodôntico seguido de apicetomia. Extração realizada cinco meses após a apicetomia pela persistência de sintomatologia de dor local. Osteonecrose diagnosticada três meses após a exodontia.
Kaplan et al., 2013	Relato de Caso Clínico	2	^a Zoledronato i.v. mensal, 4 anos; ^b Histórico de uso de Alendronato 5mg/dia, 4 anos, e Zoledronato i.v. 4mg a cada 6 meses a partir do 1º mês pós-terapia endodôntica.	^a Dente posterior inferior, pilar de ponte fixa, após acesso endodôntico por lesão de cárie apresentou dor e drenagem purulenta via acesso endodôntico e em uma bolsa periodontal de 6mm em área de recessão gengival diagnosticada dois meses após o início do tratamento endodôntico; ^b Paciente com histórico de uso de Alendronato: um mês após realizar tratamento endodôntico iniciou tratamento com Zoledronato, e passou a apresentar dor moderada no osso alveolar local sem sintoma positivo à percussão e palpação. Mesmo fazendo Amoxicilina 500mg 3 vezes por dia a dor não cessou.
Gallego et al., 2011	Relato de Caso Clínico	1	Zoledronato i.v., 4 meses.	Osteonecrose após tratamento endodôntico. Autores relacionaram a patologia ao trauma pelo grampo do isolamento absoluto.
Goodell et al., 2006	Relato de Caso Clínico	2	^a Zoledronato i.v., 15 meses; ^b Pamidronato, 14 meses seguido por Zoledronato, mais 27 meses.	^a Exposição de osso necrótico pós-tratamento endodôntico não-cirúrgico; ^b Exposição de osso necrótico acompanhado de dor e mal odor, eritema severo na mucosa adjacente, em dente posterior de maxila, pilar de ponte fixa, submetido previamente a tratamento endodôntico não-cirúrgico e um mês antes a tratamento endodôntico cirúrgico.
Katz, 2005	Relato de Caso Clínico	3	^a 4mg de Zoledronato i.v., 18 meses, suspenso por três meses para a realização de exodontia, no sentido de prevenir osteonecrose; ^b Pamidronato, um ano, seguido por administração mensal de zoledronato i.v., por mais um ano; ^c Zoledronato i.v., 5mg/mês, durante um ano.	^a Descrição detalhada de osteonecrose maxilar por uso de bisfosfonato, iniciada após exodontia; ^b História odontológica de dentes com tratamento endodôntico prévio não-cirúrgico e cirúrgico (com retrobturação com amálgama de prata e enxerto ósseo) e indicado, dor moderada à percussão, ausência de mobilidade e vitalidade pulpar positiva ao estímulo térmico (frio). Não foi identificado nenhum sinal nem sintoma clínico compatível com osteonecrose, e dois dias após terapia endodôntica o paciente relatou conforto na região (ausência de dor); ^c Indicação de tratamento endodôntico em um dente e remoção de cárie seguida de restauração temporária como alternativas à realização de exodontia, considerando o risco de desenvolvimento de osteonecrose pós-exodontia. Após seis meses de acompanhamento, o paciente relatou conforto na região tratada e ausência de sintomas durante todo esse período.

N, tamanho da amostra estudada. * Artigos que avaliaram relação de causalidade e que foram submetidos à avaliação de qualidade. i.v. intravenoso.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve por objetivo compreender o possível risco de desenvolvimento de osteonecrose nos ossos maxilares a partir de procedimentos endodônticos, não-cirúrgicos ou cirúrgicos, em pacientes expostos aos bisfosfonatos.

A partir da análise dos estudos selecionados por esta revisão sistemática é possível demonstrar que os dados na literatura sobre o tema ainda são limitados, e os resultados são controversos.

Vahtsevanos et al. (2009) e Marx et al. (2005) tratam da avaliação observacional, longitudinal, de casos de osteonecrose dos ossos maxilares em pacientes que fizeram uso de bisfosfonatos e foram submetidos à terapia endodôntica. Destes, o primeiro estudo concluiu não haver risco de ocorrência dessa patologia por tratamento endodôntico não-cirúrgico, apesar de a análise nos dados (multivariada) ter indicado um potencial risco atribuído ao uso de próteses removíveis, história de extração dental e a dose dessa medicação, respectivamente. Marx et al. (2005) acompanharam 119 pacientes em tratamento com bisfosfonatos e identificaram que o surgimento dos sinais e sintomas clínicos da osteonecrose nos ossos maxilares ocorre aproximadamente 10 meses depois de iniciada a administração desses fármacos, com pequena variação para mais ou para menos. Dos procedimentos odontológicos avaliados, os menos frequentemente relacionados com os casos dessa patologia foram as terapias endodônticas (0,8% dos casos).

Estudos do tipo relato de caso clínico não são necessariamente representativos de um grupo populacional, portanto, seus dados não podem e não devem ser extrapolados. As informações contidas nesse tipo de estudo são relevantes, especialmente do ponto de vista de aplicações práticas, pois divulgam de forma criteriosa, embasada na literatura e com rigor científico, dados que direcionam ou indicam possibilidades muitas vezes extremamente relevantes. Gallego et al. (2011) identificou a ocorrência de osteonecrose após a terapia endodôntica, e apontou o trauma físico local causado pelo grampo de isolamento

absoluto como provável fator etiológico. Goodell et al. (2006) também reportaram a ocorrência de osteonecrose pós terapia endodôntica em paciente usuário de bisfosfonato, no entanto em um dos casos o paciente também havia sido submetido a procedimento cirúrgico no periápice dentário.

Em acordo com a literatura, os casos de osteonecrose dos ossos maxilares presentes nos artigos selecionados para a revisão sistemática são relacionados, quase integralmente, com medicações de administração via intravenosa.

Segundo a AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007), pacientes que fazem uso de bisfosfonatos e são submetidos a cirurgia dento-alveolar apresentam risco sete vezes maior de desenvolver osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonatos. Esses fármacos apresentam concentrações elevadas nos ossos, especialmente os maxilares, dado o intenso metabolismo e eventos celulares diversos, relacionados tanto com eventos fisiológicos quanto patológicos, visto em exames de cintilografia óssea (PALASCIK, 2008).

Embora se saiba que em Odontologia o tratamento com esses medicamentos interfere nos processos de reparo ósseo, na osseointegração de implantes dentários e no metabolismo ósseo alveolar, e pode causar osteonecrose nos ossos maxilares, ainda não existem protocolos de abordagem preventiva e o tratamento das principais complicações ainda é empírico e de previsibilidade incerta. Isso significa que todo paciente que fez ou faz uso de bisfosfonato é um potencial candidato a desenvolver osteonecrose nos ossos maxilares a partir principalmente de intervenções cirúrgicas e

do uso de próteses removíveis (MARX et al., 2005). A prevalência de pacientes usuários de bisfosfonatos é elevada, com base na incidência de casos de osteonecrose e de complicações graves, que é baixa. Entretanto esse dado pode estar subestimado uma vez que nem todos os casos são devidamente notificados e tão pouco publicados.

A osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonatos acomete preferencialmente a mandíbula (65%), embora também existam relatos de casos na maxila (26%), ou em ambos (9%), o que pode ser justificado pela menor vascularização óssea e pela maior densidade mineral desse tecido da mandíbula (JUNIOR et al., 2007; CARVALHO et al., 2008; ABUGHAZALEH & KAWAR, 2011). Pacientes que fazem uso de bisfosfonatos administrados por via parenteral são mais susceptíveis à patologia e a complicações do que os tratados por via oral, variando em função da dose e da potência do fármaco utilizado (JUNIOR et al., 2007; EDWARDS et al., 2008; RIZZOLI et al., 2008; ABUGHAZALEH & KAWAR, 2011).

Diversos autores como Agrillo et al. (2006) afirmam não existir um tratamento eficiente para 100% dos casos de osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonatos. Migliorati et al. (2006) e a AAOMS (2007) indicam a descontinuação do uso da medicação por 6 a 8 meses antes de realizar qualquer intervenção odontológica invasiva (especialmente cirúrgica), com o consentimento do médico responsável.

Além do objetivo primário, as descrições das amostras estudadas sinalizam para a complexidade de interpretação da patologia de interesse em pacientes com câncer, pela associação dos

bisfosfonatos com outros fármacos, como por exemplo, imunossupressores. A modulação da resposta imunológica influencia diretamente a resposta inflamatória nos tecidos, mecanismos de reparo, metabolismo, fisiologia e a susceptibilidade a infecções, primárias ou secundárias (KUMAR et al., 2015).

O número de publicações relacionadas com a pergunta central do presente estudo limitado, e observou-se uma diversidade metodológica e de posologias dos bisfosfonatos que inviabiliza esgotar o assunto ou definir a associação ou não entre procedimentos endodônticos e a osteonecrose por uso de bisfosfonatos. Essas características representam uma limitação do estudo por não ser possível alcançar resultados conclusivos sobre a relação exposição-desfecho de interesse. Entretanto, com base nas estratégias de busca e critérios de elegibilidade executados no presente estudo, os artigos avaliados provavelmente contemplam 100% da publicação científica sobre o tema e, por conseguinte, os resultados apresentados refletem o que se sabe até o momento sobre a relação entre procedimentos endodônticos e a osteonecrose por uso de bisfosfonatos (ADRAC, 2005). O presente estudo contribui para a discussão dentro da temática, especificamente na especialidade da Endodontia, uma vez que é a primeira revisão sistemática a abordar o assunto. Das suas principais contribuições, destacam-se a divulgação de uma patologia ainda pouco conhecida e discutida na Odontologia, a confirmação de que ainda existem poucos estudos publicados sobre o tema proposto e que este ainda

é controverso, e sua possível correlação positiva com terapias endodônticas.

Até o momento, com base no que se sabe sobre a etiologia e a fisiopatologia da doença estudada, sugerimos que pacientes tratados, em tratamento ou que iniciarão tratamento com bisfosfonatos sejam abordados e tenham seus planejamentos odontológicos personalizados, pautados nos referenciais biológicos e nas recomendações clínicas disponíveis na literatura. Os cirurgiões-dentistas devem estabelecer contato frequente com o médico responsável pela indicação da medicação e pelo acompanhamento da evolução clínica do paciente, documentar em prontuário odontológico de forma adequada, e informar o paciente sobre os riscos de o mesmo desenvolver um quadro clínico de osteonecrose ou de apresentar algum tipo de complicação pós-tratamento odontológico, e os cuidados que serão tomados no sentido de minimizar a chance de sua ocorrência. Toda possibilidade de realização de procedimentos minimamente invasivos ou conservadores devem ser tratados como prioridade ou indicação mais adequada ao caso.

CONCLUSÃO

A realização de procedimentos endodônticos em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos pode resultar em casos de osteonecrose dos ossos maxilares. Entretanto, mais estudos são necessários para investigar a possível relação de causalidade entre o fator de exposição (procedimentos endodônticos) e o desfecho (osteonecrose dos maxilares, em pacientes usuários de bisfosfonatos) estudados.

REFERÊNCIAS

- AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaws. **J oral maxillo fac surg** 2007; 65:369-376.
- ABUGHAZALEH, K.; KAWAR, N. Osteonecrosis of the jaws: what the physician needs to know: practical considerations. **Disease-a-Month** 2011;57(4):231-241.
- ADRAC. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **Aust Adv Drug React Bull** 2005;24:3.
- AGRILLO, A.; PETRUCCI, M.T.; TEDALDI, M.; MUSTAZZA, M.C.; MARINO, S.M.; GALLUCCI, C.; IANNETTI, G. **J Craniofac Surg**. 2006; 17(6):1080-1083.
- ALSALLEEH, F.; KEIPPEL, J.; ADAMS, L.; BAVITZ, B. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of jaw reoccurrence after methotrexate therapy: a case report. **J Endod**. 2014 Sep;40(9):1505-1507.
- ANGUITA, T.C.; AGURTO, J.P.; ROA, I.E.; LAISSLE, G.C. Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. **Rev M éd Chile** 2006; 134:1161-1165.
- CAMPOS, L. et al. Osteoporosis in childhood and adolescence. **Jornal de pediatria** 2003;79(6):481-488.
- CARVALHO, A. et al. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. **Acta Med Port** 2008;21:505-510.
- CLEMENTE, T.E.F. **Análise Dos Achados Radiográficos Associados à Osteonecrose Em Maxilares Por Bisfosfonatos**. Monografia (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Departamento de Odontologia. Natal-RN, 2016.
- DAO, T.T.T.; ANDERSON, J.D.; ZARB, G.A. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants** 1993;8(2):137-144.
- De CAMARGO, M.P.; SILVA, C.A.B.; SOARES, A.B.; PASSADOR SANTOS, F.; CORREA, M.E.; de ARAÚJO, N.S. et al. Tooth alterations in areas of bisphosphonate-induced osteonecrosis. **Clin Oral Investig**. 2014;19(2):489-495.
- DEVOGELAER, J.P. Clinical use of bisphosphonates. **Current opinion in rheumatology** 1996;8(4):384.
- EDWARDS, B.J. et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **The lancet oncology** 2008;9(12):1166-1172.
- FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocrine reviews**, v. 19, n. 1, p. 80-100, 1998.
- GALLEGO, L.; JUNQUERA, L.; PELAZ, A.; DÍAZ-BOBES, C. Rubber dam clamp trauma during endodontic treatment: a risk factor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? **J Oral Maxillofac Surg**. 2011 Jun;69(6):93-95.
- GODA, S. et al. Effects of JNK1/2 on the inflammation cytokine TNF- α -enhanced production of MMP-3 in human dental pulp fibroblast-like cells. **International endodontic jornal** 2015;48(12):1122-1128.
- GOODELL, G. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. **J Mass Dent Soc**. 2006 Spring;55(1):44-48.
- HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. John Wiley & Sons, 2011.

HOEFERT, S. et al. Macrophages and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): evidence of local immunosuppression of macrophages in contrast to other infectious jaw diseases. **Clinical oral investigations** 2015;19(2):497-508.

HSIAO A.; GLICKMAN, G.; He, J. A retrospective clinical and radiographic study on healing of periradicular lesions in patients taking oral bisphosphonates. **J Endod.** 2009 Nov;35(11):1525-1528.

JUNIOR, F. et al. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. **Periodontia** 2007;17(4):24-30.

KAPTAN F.; KAZANDAG, M.K.; ISERI, U. Treatment of bisphosphonate related osteonecrosis following root canal therapy at the 1-year follow-up: report of two cases. **Ther Clin Risk Manag.** 2013;9:477-482.

KATZ, H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. **J Endod.** 2005 Nov;31(11):831-834.

KUMAR, V.; ASTER, J.C.; ABBAS, A. **Robbins & Cotran Patologia-Bases Patológicas das Doenças.** Elsevier Brasil, 2015.

MARTINS, C.A.; LEYHAUSEN, G.; VOLK, J.; GEURTSSEN, W. Effects of alendronate on osteoclast formation and activity in vitro. **J Endod.** 2015 Jan;41(1):45-49.

MARX, R.E.; CILLO, J.E.; ULLOA, J.J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery** 2007;65(12):2397-2410.

MARX, R.E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M. et al: Bisphosphonate-induced bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. **J Oral Maxillofac Surg** 2005; 63(11):1567-75.

MIGLIORATI, C.A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN J.; JACOBSEN, P.L.; SIEGEL, M.; WOO SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc** 2006; 136(12):1658-1668.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine** 2009;3(3):123-130.

MOREAU, M.F.; GUILLET, C.; MASSIN, P.; CHEVALIER, S.; GASCAN, H.; BASLE, M.F.; CHAPPARD, D. Comparative effects of five bisphosphonates on apoptosis of macrophage cells in vitro. **Biochem Pharmacol** 2007;73:718-723.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE et al. Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. **Bethesda, MD: National Institutes of Health, Department of Health and Human Services**, 2014.

PALASCIK, T.J.; MOURAVIEV, V. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. **Ther Clin Risk Manag** 2008; 4:261-268.

RIZZOLI, R. et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. **Bone** 2008;42(5):841-847.

ROSINI, S.; ROSINI, S.; BERTOLDI, I.; FREDIANI, B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.** 2015 Sep;19(17):3309-3317.

SHANNON, J.; SHANNON, J.; MODELEVSKY, S.; GRIPPO, A.A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **J Am Geriatr Soc.** 2011 Dec;59(12):2350-2355.

VAHTSEVANOS, K. et al. Longitudinal cohort study of risk factors in

cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **J Clin Oncol.** 2009 Nov 10;27(32):5356-5362.

WANG, H.L.; WEBER, D.; MCCAULEY, L.K. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. **J Periodontol** 2007; 78:584-594.

Whitehouse J. An Oral Bisphosphonate Dilemma. **Dent Today.** 2015 Jul;34(7):140-141.

Citar esse artigo: Abreu MV, Fogacci MFF, Barbirato DS. Associação entre Eventos Endodônticos e Casos de Osteonecrose dos Maxilares por Exposição a Bisfosfonato. **RevFIMCA** 2017;4(1):59-71.

Autor para Correspondência: Davi Barbirato, davibarbirato@gmail.com

Recebido em: 24 Outubro 2017

Aceito em: 07 Novembro 2017