

# CONSIDERAÇÕES ODONTOLÓGICAS SOBRE O USO DOS BIFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA

## DENTAL CONSIDERATIONS ON THE USE OF BISPHOSPHONATES: LITERATURE REVIEW

Rafaela Neiva Silva<sup>1</sup>, Leopoldo Luiz Rocha Fujii<sup>2</sup>, Flavio Salomão-Miranda<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudante de Graduação de Odontologia, FIMCA, e-mail: neivarafaela@outlook.com, <http://lattes.cnpq.br/7971733796862948>; <sup>2</sup>Mestre em Patologia – SLMANDIC, FIMCA, Prof.leopoldo.fujii@fimca.com.br, <http://lattes.cnpq.br/2871647880940855>; <sup>3</sup> Mestre em Odontopediatria – SLMANDIC, Professor da Disciplina de Odontopediatria FIMCA, Prof.salomao.flavio@fimca.com.br, <http://lattes.cnpq.br/8497595478018797>.

DOI: <https://doi.org/10.37157/fimca.v8i1.218>

### RESUMO

**Resumo:** Os bifosfonatos estão cada vez mais inseridos em prescrições médicas para pacientes com distúrbios ósseos. Sua estreita relação com a odontologia pode ser verificada pela osteonecrose de maxilares. Este trabalho tem como objetivo revisar a relação desta classe de medicamentos com a prática odontológica, elucidando ao cirurgião dentista os principais e mais atuais tratamentos e protocolos de atendimento, fatores de risco e demais informações que possam contribuir para a Clínica Odontológica. O maior conhecimento sobre o assunto proporciona segurança aos cirurgiões dentistas para realizarem seus tratamentos sem maiores complicações.

**Palavras-chave:** Bifosfonatos, Osteonecrose, Odontologia para Idosos, ossos, odontologia.

### ABSTRACT

Bisphosphonates are increasingly inserted in medical prescriptions for patients with bone disorders. Its close relationship with dentistry can be verified by osteonecrosis of the jaws. This work aims to review the relationship of this class of drugs with dental practice, elucidating to the dental surgeon the main and most current treatments and care protocols, risk factors and other information that may contribute to the Dental Clinic. Greater knowledge on the subject provides security to dentists to carry out their treatments without major complications.

**Key words:** Diphosphonates, osteonecrosis, dental care for aged, bones, dentistry.

## INTRODUÇÃO

Bifosfonatos (BFs) são medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, aumentam a massa óssea e diminuem o risco de fratura, bem como têm uma importante função no tratamento de diversas distúrbios que afetam o tecido ósseo, como osteoporose e hipercalemia, associada à disseminação óssea de neoplasias malignas – especialmente mieloma múltiplo e câncer metastático para o osso (IZQUIERDO et al., 2011). Os Bfs apresentam-se sob duas formas: contendo nitrogênio (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zoledronato) e não contendo nitrogênio (etidronato e tiludronato) em sua composição (CONSOLARO e CONSOLARO, 2008).

De acordo com Cordeiro e Gotardo (2018) o uso por via oral e endovenosa de bifosfonatos nitrogenados (BFsN) foi aprovado em 1991 pela FDA (Food and Drug Administration). Os bifosfonatos formam uma classe de substâncias químicas que apresenta uma ligação P – C – P em sua estrutura e agem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos. São semelhantes químicos da substância endógena, denominada "ácido pirofosfórico", que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Entretanto, essa substância não pode ser usada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática. Além disso, a grande afinidade pelo tecido ósseo justifica sua eficácia (GEGLER et al., 2005).

Os BFs ligam-se aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea mineralizada por longos períodos de tempo. Entre suas propriedades destacam-se a capacidade de inibir a função osteoclástica e a característica anti-angiogênica. Entre os efeitos adversos mais frequentes observam-se: intolerância gastrointestinal, úlceras e erosões esofágicas, falência renal e mialgia. Além desses, desde 2003 a osteonecrose dos maxilares também tem sido relatada como um importante efeito adverso relacionado a essa

terapia medicamentosa (FERNANDES et al., 2005).

Segundo Izquiero e cols. (2011) são uma classe de medicamentos antirreabsortivos que têm sido amplamente empregados no manejo das distúrbios do cálcio e do metabolismo ósseo, ou seja, no tratamento de doenças que ocasionam a lise óssea. Nesse sentido, os (BFs) possuem alta afinidade pelos tecidos mineralizados e atuam em sítios de remodelação óssea. No corpo humano ocorre o *turnover* ósseo, que é o ciclo de neoformação e reabsorção óssea, feitos respectivamente por osteoblastos e osteoclastos. Contudo, esse mecanismo é considerado patológico quando há mais reabsorção do que neoformação, e os bifosfonatos vão ser prescritos para cessar essa perda de massa óssea, através da inibição dos osteoclastos.

O cirurgião-dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento com BFs. Um exame clínico rigoroso e medidas preventivas podem minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos (MORAES et al., 2013).

Todo indivíduo está sujeito a desenvolver patologias orais, ou mesmo sofrer algum traumatismo dentoalveolar, ou ainda, estar exposto a traumas crônicos ocasionados por próteses dentárias, que podem servir como um estímulo para o desenvolvimento da necrose. Por isso, há a preocupação de muitos autores em estudar métodos que controlem a necrose dos maxilares (IZQUIERDO et al., 2011).

A osteonecrose dos maxilares deve ser relacionada à combinação de fatores que alteram o metabolismo ósseo, que, quando combinados com BFs, aumentam o risco de necrose. Em uma revisão de literatura para identificação de casos de osteonecrose de maxilares em indivíduos recebendo bisfosfonatos por indicações diversas, os autores observaram que a maioria dos pacientes com necrose apresentava uma condição sistêmica alterada e fazia uso de outras medicações (SPEZZIA, 2019).

O tratamento da osteonecrose é bastante complexo e

diversos protocolos terapêuticos vêm sendo descritos na literatura com índices variáveis de sucesso. Assim, pensando nessa forma de osteonecrose, a prevenção é fundamental, pois a maior parte dos casos é desencadeada por algum fator traumático, quadros infecciosos que levam ao rompimento da mucosa oral, infecção, exposição do tecido ósseo e sua necrose (MORAES et al., 2013).

O protocolo preventivo deve incluir avaliação clínica e imaginológica oral antes do tratamento com BFs ser iniciado, para eliminar focos de infecção, seguido de consultas odontológicas periódicas para eliminar possíveis fatores traumáticos, monitoramento do nível do metabolismo ósseo pelo CTx (Ctelopeptídeo) e orientação dos pacientes quanto aos riscos de desenvolverem a osteonecrose (FERNANDES et al., 2005).

Na anamnese realizada durante o tratamento odontológico, o cirurgião-dentista deve estar alerta para identificar pacientes usuários crônicos de BFs e poder prevenir as complicações decorrentes do uso dessa droga. Os oncologistas, por outro lado, devem solicitar aos pacientes que façam avaliação odontológica prévia e mantenham saúde bucal (CONSOLARO e CONSOLARO, 2008).

A partir do uso dos bisfosfonatos (por milhões de pessoas em todo o mundo) para controlar a osteopenia/osteoporose, e com a divulgação midiática deste grupo de drogas, procuram-se as bases biológicas e farmacocinéticas para compreender se existiriam implicações de seu uso na prática clínica ortodôntica (MORAES et al., 2013).

O medo quase sempre advém da ignorância. Devemos promover o conhecimento, pois a sabedoria clínica deve estar embasada nas evidências científicas e não em opiniões, palavras e crenças. A experiência pessoal e clínica tem enorme valor, mas somente quando aliada a fundamentações e critérios científicos (FERNANDES et al., 2005).

Assim como a experiência pessoal e clínica não deveria ser considerada isoladamente, o mesmo deve ocorrer com a experiência estritamente laboratorial e/ou experimental. A associação de resultados laboratoriais, experimentais e clínicos, de forma coerente, com as experiências anteriormente descritas na literatura, permite o estabelecimento de condutas e posturas bem fundamentadas e indicativas de uma verdadeira evolução (CORDEIRO e GOTARDO, 2018).

Desde que surgiram os primeiros bisfosfonatos propusemos a investigar seus efeitos sobre a movimentação dentária induzida. Os bisfosfonatos representam um grupo de drogas há muito tempo utilizado na Medicina. Nos últimos anos, o seu emprego tem chamado a atenção dos profissionais da Odontologia e também da Ortodontia (FERNANDES et al., 2005).

Há, no entanto, infelizmente, na maioria das publicações que tratam sobre o assunto um conhecimento superficial da fundamentação básica para a compreensão de seu mecanismo de ação, de sua aplicabilidade clínica, de seus efeitos colaterais, de sua variação na forma de apresentação e de sua posologia. A falta de conhecimento propicia a geração de mitos, polêmicas e mistificação em qualquer área do saber; quanto aos bisfosfonatos não haveria de ser diferente (MORAES et al., 2013).

De acordo com Izquierdo e cols. (2011) sem qualquer fundamentação específica, alguns profissionais da área ortodôntica afirmam, taxativamente, que não se deve

realizar tratamentos ortodônticos em pacientes que tomam medicamentos do grupo dos bisfosfonatos.

A partir de quais evidências científicas foram fundamentadas tais "decisões" clínicas? Quantos pacientes fazem uso de bisfosfonatos e já realizaram tratamentos odontológicos, inclusive os ortodônticos, e o profissional nem ficou sabendo? Os bisfosfonatos interferem na remodelação óssea acelerada e desordenada, regulando-a em níveis funcionais aceitáveis e compatíveis com a estrutura óssea. Os bisfosfonatos não são drogas que paralisam a remodelação óssea, mas sim regulam-na (CONSOLARO e CONSOLARO, 2008).

Qual o número de pacientes na nossa sociedade que fazem uso de bisfosfonatos e qual o percentual dos que têm problemas em função do tratamento odontológico e ortodôntico? Muitos pacientes não relatam que ingerem este medicamento para o ortodontista, especialmente quando são adultos, isto pode acontecer por falta de questionamento do profissional ao paciente ou por esquecimento do mesmo, por considerar irrelevante e não ter relação, a seu ver, com o tratamento ortodôntico (FERNANDES et al., 2005).

Nos casos publicados de osteomielites nos maxilares, quando é possível uma análise criteriosa dos dados, os pacientes apresentam causas locais bem estabelecidas (como exodontias, lesões periapicais, periodontopatias, áreas irradiadas, doenças ósseas esclerosantes e outras) e são portadores de doenças de base como neoplasias malignas generalizadas, diabetes melito descontrolado, anemias, etilismo etc. Estes dois dados, ou seja, causa local e doença de base, são condições necessárias para o desenvolvimento de osteomielites nos maxilares (IZQUIERDO et al., 2011).

Um detalhe muito importante na compreensão dos bisfosfonatos e na sua forma de ação sobre o organismo refere-se ao tipo de bisfosfonatos. Cada componente deste grupo de medicamentos tem um perfil de ação e efeitos colaterais específicos. Não se deve generalizar para todos os bisfosfonatos as características de algum tipo específico (CONSOLARO e CONSOLARO, 2008).

A experiência das pessoas que expressam afirmações do ponto de vista clínico, laboratorial e farmacológico deve ser ampla, cientificamente certificada e descomprometida de qualquer outro interesse, a não ser a busca da verdade (SPEZZIA, 2019).

Para Moraes et al (2013) os efeitos dos bisfosfonatos podem ser compreendidos em três níveis: tecidual, celular e molecular. Os bisfosfonatos reduzem a extensão das regiões em reabsorção e a profundidade nas áreas erodidas, pois diminuem a atividade clástica:

- a) inibindo o recrutamento destas células para a superfície óssea;
- b) inibindo sua atividade celular;
- c) reduzindo o seu tempo de vida pela indução à apoptose e;
- d) alterando a troca mineral durante a reabsorção óssea.

Alguns dos mecanismos de ação que impedem as reabsorções ósseas são controvertidos, pois se revelam antagônicos conforme o tipo de bisfosfonato ou sua concentração. Entre esses efeitos relatados destacam-se, a redução da produção de ácido láctico e a inibição de certas enzimas lisossomais, da síntese de prostaglandinas e da multiplicação dos macrófagos. Algumas evidências indicam até uma ação citotóxica direta sobre os clastos. Essa ação também poderia ser proveniente da inibição da adesão dos

clastos às superfícies ósseas (FERNANDES et al., 2005).

Assim, os bisfosfonatos podem, ainda, atuar inibindo a reabsorção óssea, indiretamente, pelos osteoblastos, alterando a função dos clastos, já que estas células gerenciam as unidades osteorremodeladoras, comandando o recrutamento de clastos para as superfícies ósseas. Diversos estudos têm atribuído uma ação específica dos bisfosfonatos sobre os osteoblastos, especialmente do clodronato, que - em doses relativamente menores que as redutoras ou preventivas da reabsorção óssea - podem apresentar um efeito na diferenciação de osteoblastos, estimulando a neoformação óssea (IZQUIERDO et al., 2011, p. 14).

Os bisfosfonatos promoveriam a secreção de fatores osteoblásticos que inibiriam a formação de clastos e sua atividade.

### **BISFOSFONATOS E O TRATAMENTO ORTODÔNTICO**

Os bisfosfonatos são reguladores da remodelação óssea descontrolada, como ocorre em alguns processos patológicos, dentre os quais o mais conhecido é a osteopenia e a osteoporose por carência estrogênica, caracterizada como típica da menopausa (CONSOLARO e CONSOLARO, 2018).

Nestes pacientes, o controle na formação e na atividade dos clastos permite um reequilíbrio no processo de formação e reabsorção ósseas, essenciais para a manutenção dos ossos. Em outras palavras, os bisfosfonatos procuram restabelecer uma fisiologia óssea muito próxima da normalidade. Clinicamente, restabelece-se uma condição de conforto e qualidade de vida para os pacientes usuários da droga. Os bisfosfonatos não são drogas anti-remodelação óssea, mas sim moduladoras ou reguladoras do processo (CORDEIRO e GOTARDO, 2018).

Osteonecrose de maxilares associada ao uso de BF's, é uma condição rara que se caracteriza pela exposição de osso necrótico na área de maxila devido à redução da vascularização, onde o tecido ósseo não tem mais a propriedade de remodelar, pela irregularidade na angiogênese. Geralmente, a ocorrência de Osteonecrose Dos Maxilares Associados A Bisfosfonatos (ONMAB) ocorre em pacientes que precisaram de um tratamento como extração dentária ou até mesmo uma intervenção cirúrgica. Porém, ainda há casos que apresentam a osteonecrose maxilar de forma espontânea, sem cirurgias. Por este motivo é de extrema importância que os profissionais de saúde se familiarizem com esta nova condição e com os riscos, baseando sempre se eles não são maiores que os feitos propostos pelo tratamento com bisfosfonatos (CORDEIRO e GOTARDO, 2018).

Os pacientes usuários de bisfosfonatos que são acometidos pela osteonecrose secundária ao uso dessa medicação, podem apresentar prejuízo em sua qualidade de vida, uma vez que a osteonecrose pode provocar sintomatologia dolorosa severa, disfagia, dificuldade na ingestão dos alimentos e na realização da higienização bucal (GEGLER et al., 2005).

As osteonecroses podem ser agrupadas em três estágios: estágio 1 instala-se osteonecrose dotada de área de exposição, entretanto com sinais de infecção inexistentes; estágio 2 onde constata-se osteonecrose e sinais de processo infeccioso e; estágio 3 em que se denota osteonecrose com exposição a nível ósseo somadas a sinais de infecção, fistula

e sequestro ósseo (SOUSA et al., 2016)

### **CLASSIFICAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO DOS BIFOSFONATOS**

Em relação com sua classificação e administração, os BF's são drogas que podem ser administradas por via oral e parenteral, tem um alto potencial de impregnação do tecido ósseo, se acumulando em áreas de grande funcionamento na formação e reabsorção óssea, que é o caso dos ossos maxilares, por estarem sujeitos as constantes cargas mastigatórias, podendo causar efeitos residuais por um longo período de tempo (CONSOLARO e CONSOLARO, 2018).

Podem ser subdivididos em bisfosfonatos nitrogenados e não nitrogenados, os nitrogenados possuem uma maior potência, visto que o nitrogênio não é metabolizado e acaba se acumulando nos tecidos ósseos, já os não nitrogenados são metabolizados mais rápidos pelo organismo (GEGLER et al., 2005).

Os efeitos adversos mais comuns da administração intravenosa dos BF's são:

- Osteonecrose dos maxilares;
- Ulceração do assoalho bucal;
- Hipocalcemia e hipofosfatemia transitórias;
- Úlcera gástrica;
- Estenose do esôfago;
- Osteomalácia (amolecimento dos ossos devido à inibição da mineralização óssea);
- Hipertermia e;
- Síndromes gripais.

O uso dos bisfosfonatos está contraindicado nos seguintes casos: hipersensibilidade ao medicamento, acalasia e estenose esofágica, impossibilidade de o paciente se manter em pé ou sentado por 30 minutos (para uso oral), função renal comprometida com depuração da creatinina endógena abaixo de 35 ml/min e hipocalcemia (deve ser corrigida antes do início do tratamento) (IZQUIERDO et al., 2011).

Fatores de risco que devem ser considerados na prescrição são: potência do medicamento (o ácido zoledrônico é o mais potente), via de administração (maior risco para via endovenosa), acúmulo de dose, tratamentos concomitantes (em especial glicocorticóides), tabagismo e comorbidades. Um histórico de doenças odontológicas, procedimentos invasivos ou traumas nos dentes também está associado a um aumento do risco de osteonecrose de mandíbula (CONSOLARO e CONSOLARO, 2018).

Aos cirurgiões-dentistas, deve-se considerar a possibilidade de osteonecrose de mandíbula como um evento adverso associado ao uso de bisfosfonatos. Na presença de dor ou suspeita de necrose na região mandibular, investigue o uso destes medicamentos e entre em contato com o prescritor (FERNANDES et al., 2005).

### **METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura de caráter descritivo e exploratório, a adoção desse modelo quantitativo objetiva compreender os efeitos do uso dos bisfosfonatos aplicada à realidade clínica odontológica.

Foram elencadas e analisadas as publicações acerca do tema, a fim de compreender quais as consequências do uso do bisfosfonato em pacientes, enquanto submetidos a tratamentos odontológicos. A seleção das literaturas foi restrita

a trabalhos realizados no Brasil, onde o critério de inclusão foi o ano de publicação, restringindo-o ao período entre os anos de 2000 a 2019, sendo critério de exclusão aqueles que não corroboravam com a temática proposta.

Para elaboração do presente estudo foi realizada consulta às indicações formuladas pelo Ministério da Saúde; livros científicos e busca direcionada pelos descritores “reabsorção óssea, bifosfonatos, doenças maxilares, tratamento, osteonecrose” que apontaram ocorrências na Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

Foram apreciados 15 estudos, dos quais foram excluídos: artigos duplicados, textos indisponíveis, artigos não relacionados ao tema, teses e dissertações, além de textos excluídos pelo título e leitura de resumo, no total, “07” foram selecionadas de acordo com a relevância dos dados para o estudo proposto.

osteonecrose” que apontaram ocorrências na Scientific Electronic Library Online (SCIELO).  
Foram apreciados 15 estudos, dos quais foram excluídos: artigos duplicados, textos indisponíveis, artigos não relacionados ao tema, teses e dissertações, além de textos excluídos pelo título e leitura de resumo, no total, “07” foram selecionadas de acordo com a relevância dos dados para o estudo proposto.

## RESULTADOS

Os dados foram analisados por meio de leitura e organizados no quadro abaixo:

Quadro 1: publicações encontradas entre os anos de 2000 a 2020, segundo a base de dados Scielo.

Descritores	Número total de artigos	Indexados em português	Indexados em outros idiomas	Filtrados após leitura do título	Filtrados após leitura do resumo
Reabsorção Óssea	32	12	91	19	2
Bifosfonatos	54	11	65	9	1
Doenças maxilares	18	1	55	2	2
Tratamento	61	2	89	2	1
Osteonecrose	40	3	47	4	1

Fonte: Busca realizada em 2020.

Após leitura de todos os artigos, estes foram cruzados entre as buscas e organizados de maneira cronológica, conforme quadro abaixo

Quadro 2: Organização cronológica das publicações utilizadas.

ANO	AUTOR (ES)	TÍTULO – ORDEM
2005	FERNANDES, Christian; LEITE, Rodrigo Souza; LANÇAS, Fernando Mauro.	Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas.
2005	GEGLER, Aderson; CHERUBINI, Karen; FIGUEIREDO, Maria Antônia Z.; YURGEL, Liliane Soares; AZAMBUJA, Alan A.	Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos.
2011	IZQUIERDO, Cristina de Moraes; OLIVEIRA, Marília Gerhardt de; WEBER, João Batista Blessman.	Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura.
2013	MORAES, Sylvio Luiz Costa de; AFONSO, Alexandre Maurity de Paulo; SANTOS, Roberto Gomes dos; MATTOS, Ricardo Pereira; OLIVEIRA, Maiolino Thomaz Fonseca; BARBOSA, Darceny Zanetta; DUARTE, Bruno Gomes.	Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos.
2018	CONSOLARO, Alberto; CONSOLARO, Maria Fernanda Martins Ortiz.	Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários.
2018	CORDEIRO, Fernanda Lariny de Lara; GOTARDO, Vilmar Divanir.	Bifosfonatos na Odontologia.
2019	SPEZZIA, Sérgio.	Implicações odontológicas do emprego dos bisfosfonatos: osteonecrose óssea maxilo-mandibular.

Fonte: Busca realizada em 2020 em [www.scielo.org](http://www.scielo.org).

## DISCUSSÃO

Os bifosfonatos são medicamentos amplamente administrados a pacientes portadores de metástases tumorais em tecido ósseo e a pacientes com osteoporose. A droga reduz a reabsorção óssea, estimula a atividade osteoblástica, assim como inibe o recrutamento e promove a apoptose de osteoclastos (GALVÃO e MOURA, 2019).

Os objetivos primários da administração destes fármacos são melhorar a morfologia óssea, prevenir a destruição óssea e as fraturas patológicas, e reduzir a dor associada com a doença óssea metastática enquanto desaceleram a reabsorção óssea. Ressalta-se que uma colaboração estreita

entre paciente, médicos, e cirurgiões-dentistas se torna fundamental para a prevenção, rápida identificação e tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (SOUSA et al., 2016).

Para Sousa cols. (2016), são uma classe de fármacos usados em doenças, como osteoporose e neoplasias malignas que afetam os ossos. A osteonecrose é uma complicação que causa a falência de determinada região óssea, podendo surgir a partir de uma intervenção odontológica mais invasiva, como cirurgias na maxila ou mandíbula, em pacientes que fazem ou já fizeram o uso desses medicamentos (SOUSA et al., 2019).

Os BFs alteram o mecanismo de reabsorção e remodelação óssea e, por esse motivo, teriam ação terapêutica nas doenças citadas anteriormente. Com o crescimento da utilização dos BFs e o aumento do tempo de uso desses medicamentos, surgiram os primeiros relatos de complicações associadas à sua utilização, dos quais os mais comuns são em relação à mialgia e à esofagite. A osteonecrose em maxilares induzida por bisfosfonatos foi relatada pela primeira vez em 2003, quando foram demonstradas 36 lesões ósseas em mandíbula e/ou maxila em pacientes que faziam uso de pamidronato ou zoledronato, descrevendo as lesões como decorrentes de efeito adverso desconhecido grave (BROZOSK et al., 2012). Quando utilizados como agentes farmacológicos, os BFs têm efeitos biológicos fundamentais no metabolismo do cálcio, inibindo a calcificação e a reabsorção óssea. Eles atuam por meio de dois mecanismos de ação relacionados com atividade antiosteoclástica e antiangiogênica (GALVÃO e MOURA, 2019).

A meia-vida plasmática dos BFs é de aproximadamente 10 anos, e seu uso prolongado pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto. Os BFs alteram o mecanismo do tecido ósseo em vários níveis, inibindo a reabsorção e diminuindo o *turnover* ósseo. Em nível celular, eles atuam sobre o recrutamento de osteoclastos, sua viabilidade, a bioviabilidade de seu progenitor e sua atividade sobre o osso. Do ponto de vista molecular, postula-se que os BFs possam modular a função dos osteoclastos reagindo com um receptor de superfície ou com uma enzima intracelular (BROZOSK et al, 2012).

Os pacientes que recebem altas doses de bisfosfonatos por um período mensal e superior a três anos, e principalmente através de via intravenosa por conta da maior taxa de absorção pelo organismo, foram os mais propícios a desenvolverem a osteonecrose (GALVÃO e MOURA, 2019).

É importante que, durante a anamnese realizada na consulta odontológica, questione-se sobre doenças prévias e atuais. Em caso de lesões tumorais ósseas ou osteoporose deve-se atentar para o tipo de tratamento utilizado e, caso o paciente esteja fazendo uso de bisfosfonatos, seja orientado quanto ao risco de tratamento invasivo neste momento e qual a melhor conduta. É necessário que o paciente compreenda bem os riscos para que possa participar da tomada de decisão, lembrando que agilizar o acesso a consulta odontológica é um importante atributo da atenção básica (SOUSA et al., 2019).

Nos pacientes em tratamento com bisfosfonatos para osteoporose e que necessitavam de extrações dentárias, ou qualquer outro procedimento que envolvesse o acesso ao tecido ósseo (como instalação de implantes dentais, tratamento de doença periodontal e tratamento de lesões periapicais), havia o consenso da suspensão dessa medicação por 3 meses antes da intervenção e 3 meses após a intervenção. Porém não há evidências de que a interrupção do tratamento por um curto período irá alterar o risco de incidência da osteonecrose nesses pacientes. Deste modo estabeleceu-se que, nestes pacientes, extrações e procedimentos mais invasivos não são contraindicados. E que pacientes que receberam a medicação por um período menor que 4 anos, não necessitam descontinuar a medicação durante a realização do procedimento. Sugere-se que no caso de instalação de implantes dentários, os pacientes devem assinar um termo de consentimento livre e esclarecido,

informando os possíveis riscos de falha de implante em longo prazo e do risco, mesmo que baixo, do desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares (SOUSA et al., 2019)

Os bisfosfonatos são drogas antireabsortivas utilizadas por via oral no tratamento de diversas doenças que acometem os ossos como doença de Paget e osteoporose. Já em sua forma intravenosa são indicados para o tratamento do câncer, principalmente aqueles em que se tem um tumor sólido como em casos de câncer de mama, de pulmão e também lesões do mieloma múltiplo e, finalmente, metástase em ossos. São responsáveis por muitos dos casos tratados pelo surgimento de osteonecrose nos maxilares induzida por medicamentos que é um estado patológico caracterizado pela presença de uma área de exposição óssea necrótica na região maxilofacial com duração de mais de 8 semanas, sendo uma condição que afeta diretamente a qualidade de vida do paciente (SOUSA et al., 2016)

Bisfosfonatos são medicamentos que possuem afinidade pela hidroxiapatita, regulando processos importantes para o funcionamento dos osteoclastos, inibindo, assim, a reabsorção óssea. O tratamento de pacientes que usam bisfosfonatos é possível devido à baixa incidência da osteonecrose dos maxilares. Porém vale ressaltar que protocolos preventivos devem ser adotados prevenindo, assim, a ocorrência da osteonecrose dos maxilares (SOUSA et al., 2016)

No caso dos bisfosfonatos -uma classe de drogas utilizada em larga escala na população de mulheres idosas, visando a prevenção de fraturas vertebrais, e com isso minimizando a invalidez nesta população- observou-se uma baixa taxa de ocorrência de osteonecrose (cerca de 0,1%), possibilitando a abordagem terapêutica cirúrgica nesses pacientes, desde que tomadas as devidas precauções e dependendo do tempo de uso do bisfosfonato pelo paciente (CARVALHO et al., 2018).

Os BFs são medicamentos que atuam na reabsorção e remodelação óssea, sua ação sobre os osteoclastos leva a uma diminuição da taxa de reabsorção do osso. Os BFs se ligam aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea por um longo período. Os medicamentos a base de BFs atuam como análogos químicos da substância denominada pirofosfato que é um inibidor natural da reabsorção óssea (CARVALHO et al., 2018).

Os BFs são eficientes no tratamento de neoplasias malignas, porém eles vêm causando algumas complicações na maxila e na mandíbula, na forma de osteonecrose. Devido a este efeito, alguns procedimentos odontológicos não podem ser realizados como, por exemplo, procedimentos periodontais invasivos, exodontias, entre outros (SOUSA et al., 2016).

Os Bisfosfonatos diminuem a reabsorção óssea porque induzem apoptose osteoclástica e com isso acabam inibindo os osteoclastos maduros (SOUSA et al., 2019).

O metabolismo ósseo possui duas atividades: deposição e reabsorção. Na deposição, os osteoblastos sintetizam uma matriz que sofre mineralização primária e um longo processo de mineralização secundária, que vem logo em seguida. Já a reabsorção óssea, é realizada pelos osteoclastos que consiste na dissolução mineral óssea e no catabolismo dos componentes da matriz óssea (GALVÃO e MOURA, 2019).

Os bisfosfonatos utilizados por via oral possuem alguns

efeitos adversos, como por exemplo, sintomas gastrointestinais, náuseas, vômitos, dor epigástrica e dispepsia. Estes sintomas estão relacionados à irritação da mucosa e podem ser evitados se o medicamento for recomendado concomitante a ingestão de ¼ de litro de água, em jejum e em pé, 30 minutos antes da primeira refeição do dia (CARVALHO et al., 2018).

Pesquisas mostram que os bisfosfonatos mais usados são os que contêm nitrogênio, especialmente o ácido zolendrônico sendo que, foram observados pacientes que fizeram uso do mesmo, tendo o risco de 9,5 vezes maior de desenvolver osteonecrose quando comparada ao pamidronato. O ácido Zolendronico e o pamidronato são administrados por via intravenosa e são mais potentes, sendo assim, mais utilizados em pacientes oncológicos oferecendo maior risco de osteonecrose (BROZOSK et al., 2012).

Pacientes tratados com bisfosfonato por via endovenosa não são candidatos a implantes osseointegrados, devido à via de administração, a absorção no organismo é mais intensa comparada à ingestão por via oral, além de que as drogas intravenosas são mais potentes e ficam alojadas no osso por período de tempo maior (GALVÃO e MOURA, 2019).

## CONCLUSÕES

Os bisfosfonatos são medicamentos que atualmente estão sendo amplamente utilizados em todo o globo. Assim, é correto afirmar que bisfosfonatos são drogas análogas ao ácido pirofosfórico e que têm alta afinidade pelo tecido ósseo. Eles têm a capacidade de atuar inibindo a atividade dos Osteoclastos, o que gera por consequência a uma inibição da reabsorção óssea.

Sabe-se que o principal efeito colateral de interesse odontológico é a Osteonecrose maxilo-mandibular relacionada ao uso de Bisfosfonatos.

Portanto, alguns cuidados devem ser observados antes do início do emprego da droga, objetivando a minimização de reações adversas em virtude de procedimentos odontológicos. Sua administração visa também prevenir possíveis focos de infecção evitando eventuais complicações que necessitem de intervenções odontológicas no transcorrer do consumo dos bisfosfonatos, o que potencialmente pode gerar osteonecrose.

## REFERÊNCIAS

BROZOSK, Mariana Aparecida; TRAINA, Andreia Aparecida; DEBONI, Maria Cristina Zindel; MARQUES, Márcia Martins; NACLÉRIO-HOMEM, Maria de Graça. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 52, n. 2, p. 265-270, 2012.

CARVALHO, Lidia Nunes Vilela; DUARTE, Nathália Tuany; FIGUEIREDO, Marília Andrade; ORTEGA, Karem López. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontologia*, v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018.

CONSOLARO, Alberto; CONSOLARO, Maria Fernanda Martins Ortiz. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, v. 13, n. 4, p. 19-25, 2008.

CORDEIRO, Fernanda Lariny de Lara; GOTARDO, Vilmar Divanir. Bisfosfonatos na Odontologia. *Braz. J. Surg. Clin. Res.* v.25, n.1, p. 44-48, 2018.

FERNANDES, Christian; LEITE, Rodrigo Souza; LANÇAS, Fernando Mauro. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim Nova*, v. 28, n. 2, p. 274-80, 2005.

GLEGLER, Aderson; CHERUBINI, Karen; FIGUEIREDO, Maria

Antônia Z.; YURGEL, Liliane Soares; AZAMBUJA, Alan A. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. *Rev Bras Cancerol*, v. 52, n. 1, p. 25-31, 2006.

GALVÃO, Letícia Gonçalves; MOURA, Rafaella Porto de Uso de bisfosfonatos e sua relação com a osteonecrose dos maxilares: revisão de literatura. Universidade de Taubaté. 2019.

IZQUIERDO, Cristina de Moraes; OLIVEIRA, Marília Gerhardt de; WEBER, João Batista Blessman. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico: revisão de literatura. 2011.

MORAES, Sylvio Luiz Costa de; AFONSO, Alexandre Maurity de Paulo; SANTOS, Roberto Gomes dos; MATTOS, Ricardo Pereira; OLIVEIRA, Maiolino Thomaz Fonseca; BARBOSA, Darceny Zanetta; DUARTE, Bruno Gomes. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Odontologia*, v. 70, n. 2, p. 114-119, 2013.

SOUZA, Amanda Soares de, ALMEIDA, Vanessa Pereira; TAIRA, Jorge; SAVEDRA, Luis Felipe; RODRIGUES, Ivan Vargas; GIRO, Gabriela. Protocolo De Atendimento Odontológico De Pacientes Em Tratamento Com Bisfosfonatos. *Revista Saúde-UNG-Ser*, v. 12, n. 1/2, p. 54-61, 2019.

SOUZA, Jéssica Zamonelli de. O papel do cirurgião-dentista frente ao uso de bisfosfonatos. Trabalho de Conclusão de Curso (Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina. 2016.

SOUZA, Marcela Tavares; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Revista Einstein*. v. 8, p.102-106, 2010.

SPEZZIA, Sérgio. Implicações odontológicas do emprego dos bisfosfonatos: osteonecrose óssea maxilo-mandibular *Revista Ciências e Odontologia*, v. 3, n. 2, p. 27-34, 2019.