



Ana Luiza Vilagran Pereira

**REVISÃO DE LITERATURA: A OSTEONECROSE INDUZIDA POR
BIFOSFONATOS NA POPULAÇÃO IDOSA.**

Santa Maria, RS

2022

Ana Luiza Vilagran Pereira

**REVISÃO DE LITERATURA: A OSTEONECROSE INDUZIDA POR
BIFOSFONATOS NA POPULAÇÃO IDOSA.**

Trabalho final de graduação apresentado ao Curso de Odontologia - Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para obtenção do grau de Cirurgião-Dentista.

Orientadora Prof Dra Pâmela Diesel

Santa Maria, RS

2022

Ana Luiza Vilagran Pereira

Revisão de literatura: A osteonecrose induzida por bifosfonatos na população idosa.

Trabalho final de graduação apresentado ao Curso de Odontologia - Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para obtenção do grau de Cirurgiã-Dentista.

Orientadora Prof Dra Pâmela Diesel – Orientadora (UFN)

Tatiana Militz Pinto (UFN)

Luísa Comerlato Jardim (UFN)

Aprovado em de de 2022.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus que me proporcionou chegar até aqui, assim como minha família que não mediu esforços para que hoje esse sonho se realize, sem vocês nada disso teria sentido. Obrigado por serem meus pilares e maiores exemplos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir chegar até aqui, pois sem Ele nada disso seria possível. Agradeço imensamente a minha família que nesses cinco anos e meio abdicou de tantas coisas para que eu pudesse me formar no curso que sempre quis. O caminho não foi fácil, distância, viagens quase que semanais, a saudade, e com o tempo o costume em estar longe. Foram aniversários, comemorações, almoços de domingo que não pude fazer parte, mas tudo por um propósito maior.

Ao meu pai, mesmo que não esteja de corpo presente, vibra comigo essa conquista. Sinto que sempre estive me acompanhando e com fé em Deus sei que um dia iremos nos reencontrar.

À minha mãe Zaira, minha maior incentivadora, meu exemplo de perseverança, a qual tenho um amor incondicional e que se mostrou incansável, sempre preocupada, rezando para que Deus guiasse meu caminho nas idas e vindas de Santa Maria e recebendo com alívio minha mensagem avisando que tinha chegado bem, além das inúmeras vezes que preparou alguma de suas comidinhas para me fazer sentir mais perto de casa, é por tu ser uma mãe tão boa que é tão difícil ficarmos longe, obrigada por ser tão maravilhosa, agradeço todos os dias por ter nascido de ti.

Ao meu irmão Luiz Henrique que tenho como meu segundo pai, exemplo de pessoa e de profissional. No dia 11/07/2017 me trouxeste à Santa Maria para realizar a matrícula no curso de odontologia e desde então permaneceu incansável ao meu lado, me dando suporte nessa trajetória, obrigado meu irmão por todo o teu apoio e pela confiança que tens em mim. No dia 09/02/2023 me trarás mais uma vez, mas agora para buscarmos o canudo. Agradeço a Deus por ter você em minha vida.

À minha cunhada Thaís que tenho como uma irmã, pelo seu coração grandioso sempre disposta a ajudar, me levando e muitas vezes me buscando nas tantas caronas que precisei ao longo da faculdade, sou grata por fazeres parte da minha família.

Aos meus dois sobrinhos, Antonella e Gonçalo, por tornarem a vida mais leve. Com vocês descobri uma forma de amor que eu não imaginava que um dia sentiria, obrigada por existirem, completarem e darem ainda mais sentido a nossa família.

Agradeço a minha avó por todo o amor e cuidado, por suas orações tão poderosas que sempre me protegem nessas estradas, pelo seu incentivo e exemplo. Serei eternamente grata e espero um dia poder retribuir tudo que fizestes por mim.

À minha orientadora Pâmela, exemplo de profissional que não mediu esforços para que esse trabalho fosse realizado, por ser incansável e paciente, sempre disposta a tornar tudo mais leve, minha gratidão.

As professoras Tatiana e Luísa escolhidas para serem minha banca no TFG que fizeram o possível para estar presente nesse momento tão importante, é uma honra ter vocês como minhas professoras e futuras colegas de profissão.

Ao professor Marciano, sempre disponível com palavras doces e seu jeito único de ser. É uma dádiva cruzar o caminho de pessoas como você, muito obrigada!

Aos colegas, professores e funcionários, foram mais de cinco anos de aprendizado, crescimento profissional e principalmente evolução, desenvolvimento e companheirismo. Serei eternamente grata por cada pessoa que compartilhou comigo um pouco de seu conhecimento formando-me como profissional.

Agradeço a cada oportunidade que tive de enxergar o próximo com carinho e compaixão podendo mudar nem que seja um pouco de sua realidade e assim, mudar a mim mesma como pessoa. Não sei se um dia poderei retribuir todos aqueles que de alguma forma contribuíram para eu chegar até aqui.

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos é uma condição que afeta pacientes que receberam tratamento com a medicação. Os idosos podem necessitar fazer uso de bifosfonatos devido a falhas no metabolismo do cálcio ou por tratamentos oncológicos. Assim, o objetivo desta revisão é estudar e compreender o que pode acontecer ao idoso frente a possíveis complicações, em como os tratamentos disponíveis. Com o aumento nas prescrições e o no período de uso do medicamento começaram a surgir os primeiros casos de osteonecrose induzida por bifosfonatos. Apesar dos benefícios no tratamento de patologias ósseas, a droga vem sendo associada à osteonecrose em maxilares. São fatores predisponentes citados na literatura: tipo de bifosfonatos, via de administração, tempo de uso e interação com outros fármacos, além da realização de procedimentos cruentos na região. O tratamento para a osteonecrose se apresenta variado, controverso e difícil, existindo diferentes protocolos para cada grau em que a doença se apresenta, por meio de antibióticos, debridamento local, irrigação com solução antimicrobiana da ferida, entre outros.

Palavras-chaves: Idosos. Bifosfonatos. Osteonecrose.

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates is a condition that affects patients who have received treatment with the medication. The elderly may need to use bisphosphonates due to failures in calcium metabolism or cancer treatments. Thus, the objective of this review is to study and understand what can happen to the elderly in the face of possible complications, as well as the available treatments. With the increase in prescriptions and the period of use of the drug, the first cases of osteonecrosis induced by bisphosphonates began to appear. Despite the benefits in the treatment of bone pathologies, the drug has been associated with osteonecrosis in the jaws. The predisposing factors cited in the literature are: type of bisphosphonates, route of administration, time of use and interaction with other drugs, in addition to performing bloody procedures in the region. The treatment for osteonecrosis is varied, controversial and difficult, with different protocols for each degree in which the disease appears, through antibiotics, local debridement, irrigation with an antimicrobial solution of the wound, among others.

Keywords: Elderly. Bisphosphonates. Osteonecrosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.2 JUSTIFICATIVA.....	10
1.3 OBJETIVO.....	10
2 METODOLOGIA.....	11
3 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	12
3.1.1 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
3.1 ENVELHECIMENTO.....	12
3.2 OSTEOPOROSE.....	12
3.3 ONCOLOGIA E TERCEIRA IDADE.....	13
3.4 INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA.....	14
3.5 BIFOSFONATOS.....	15
3.6 OSTEONECROSE.....	17
3.7 TRATAMENTO.....	21
4 CONCLUSÕES.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

O Brasil assim como a maioria das sociedades modernas está num período de transição demográfica. O aumento da expectativa de vida bem como a melhora nas condições e queda da mortalidade resultam no envelhecimento populacional. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a projeção é que até 2050 mais de 2 bilhões de pessoas acima de 60 anos irão compor a população (COSTA et al., 2016; MIRANDA, MENDES, SILVA, 2016).

O envelhecimento de um indivíduo é resultado de um processo biológico caracterizado pela alteração fisiológica relacionada a novas fragilidades psicológicas e comportamentais (MORAES, 2008).

Como consequência disso, ocorre a elevação das taxas de doenças tais como a osteoporose: distúrbio osteometabólico caracterizado pela diminuição de massa óssea e desorganização de sua microarquitetura resultando na fragilidade dos ossos. A prevalência dessas doenças se eleva a partir dos 60 anos de idade. Dados nacionais apontam que doenças crônicas correspondem por 66,3% dos casos, vindo após as doenças infecciosas 23,5% e causas externas 10,2% (SCHRAMM et al., 2004).

A queda imunológica relacionada a alterações morfológicas celulares na velhice está associada com o aumento na incidência de câncer. Modificações moleculares juntamente a fatores mitogênicos associados a insuficiência e ou desregulação do sistema podem provocar o aparecimento da patologia nessa população (DENDULURI, ERSHLER, 2004).

Sendo assim, justifica-se o elevado número de prescrições de bifosfonatos, medicamento utilizado desde 1960 no tratamento de metástases ósseas, câncer de pulmão, doenças de metabolismo do cálcio, entre outros. Durante o período de maio de 2003 a abril de 2004 estima-se que foram realizadas aproximadamente 22 milhões de receituários contendo alendronato nos EUA, sendo a droga mais prescrita no tratamento da osteoporose no mundo (ADA, 2006).

Esse medicamento tem por objetivo alterar a reabsorção e remodelação óssea, por isso justifica-se o uso diante das doenças acima citadas. (FLEISCH, 1998) Entretanto, observou-se que com a elevação das prescrições de bifosfonatos e o aumento no período de uso do medicamento começaram a surgir os primeiros casos de complicações associadas a medicação, dentre as mais comuns mialgia e esofagia (HILLNER et al., 2000).

A osteonecrose também conhecida como necrose avascular ou necrose asséptica óssea é resultado da morte do tecido ósseo causado por algum comprometimento sanguíneo devido a radioterapia, quimioterapia e medicamentos como bifosfonatos (CURI et al., 2011).

1.2 JUSTIFICATIVA

Idosos podem necessitar fazer uso de bifosfonatos decorrentes de falhas com o metabolismo do cálcio ou por tratamentos oncológicos, o que justifica a necessidade de estudar e compreender o que pode acontecer ao idoso frente a possíveis complicações clínicas em odontologia, bem como os tratamentos dessas complicações.

1.3 OBJETIVO

O presente estudo tem por objetivo revisar na literatura a fim de compreender a relação entre a patologia e a população idosa, suas implicações nessa faixa etária, assim como os tratamentos indicados.

2 METODOLOGIA

Análise de artigos obtidos por levantamento bibliográfico na base de dados Public Medline (Pubmed) da Biblioteca Nacional de Medicina (NLM®), bem como no Google Acadêmico buscando na literatura dos últimos 20 anos (2002-2022).

A pesquisa por material bibliográfico utilizou as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde que permite o uso de terminologia comum em inglês. Os descritores para a realização da busca foram “Aged” (idoso), “Osteochondritis” (osteonecrose), “Diphosphonates” (bifosfonatos), “Osteoporosis” (osteoporose).

Ademais, como critérios de seleção, utilizou-se artigos na língua portuguesa e inglesa sem que houvesse restrição na metodologia aplicada, no entanto descartou-se publicações que não se enquadraram na delimitação do tema proposto. Primeiramente os artigos de interesse foram selecionados baseando-se nos títulos e resumos, já na predileção final atentou-se a leitura dos artigos na íntegra para que assim os dados pertinentes ao trabalho fossem extraídos para compor essa revisão de literatura. Ainda assim, os artigos foram armazenados em uma pasta específica em um aparelho eletrônico visando facilitar o acesso à informação.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1.1 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ENVELHECIMENTO

Os países em desenvolvimento têm apresentado um considerável declínio nas suas taxas de mortalidade e fecundidade que associados promovem a base para um envelhecimento real dessas populações, semelhante ao que já vem ocorrendo ainda que em menor proporção em nações desenvolvidas (OECD, 1998).

O envelhecimento humano, considerado antigamente como um acontecimento particular, nos dias atuais se torna realidade na maioria das sociedades (NETO et al., 2014). Esse processo de envelhecimento em países considerados subdesenvolvidos se caracteriza mesmo sem uma real melhoria nas condições de vida populacional de uma grande parcela. Com a baixa na fecundidade há uma tendência de transformação drástica em curto espaço de tempo na composição demográfica do país sem que as conquistas sociais tenham contemplado devidamente a maioria da população (CARVALHO, BRITO, 2006).

A partir da década de 70 o Brasil sofre uma mudança em seu perfil demográfico, migrando de famílias numerosas com grande parte dos habitantes compostos por pessoas jovens para uma sociedade com redução na fecundidade, mortalidade e aumento da população idosa. Dados mostram que a expectativa de vida ao nascer no estado de São Paulo passou de 57 anos em 1950 para 76,6 anos em 2019 (MIRANDA, MENDES, SILVA, 2016). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a população com 60 anos ou mais deverá totalizar 2 bilhões, vivendo em países de baixa e média renda, com isso, os sistemas de saúde deverão encontrar estratégias de abordagem mais eficazes para a resolução de problemas enfrentados a essa população, melhorando a prevenção e o gerenciamento de condições crônicas (United Nations Health Agency, 2016).

3.2 OSTEOPOROSE

Com o aumento na expectativa de vida surgem as doenças crônicas degenerativas, a reabilitação tardia e os sinais de doença em fase avançada que comprometem a funcionalidade bem como a qualidade de vida do idoso, como aos distúrbios ósseos. (SALMASO et al., 2014).

O tecido ósseo contém três tipos de células: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. A formação óssea ocorre através da deposição de materiais protéicos na matriz pelos osteoblastos, levando a mineralização. Os osteoclastos têm como função a reabsorção óssea, uma vez que destroem a matriz sempre que osso precisa ser remodelado, já os osteócitos encontram-se localizados profundamente nas fibras protéicas da matriz óssea, envolvidos na homeostase do cálcio plasmático (FLEISCH, 1998).

A osteoporose, distúrbio osteometabólico mais comum entre homens e mulheres devido a diminuição de massa óssea e desorganização na microarquitetura resulta na vulnerabilidade dos ossos, afetando na qualidade de vida bem como na sobrevivência dos idosos. A doença é mais frequente em mulheres devido a deficiência estrogênica que precipita as perdas de massa óssea (KENNY, PRESTWOOD, 2000). Resulta na diminuição da qualidade de vida, perda da capacidade de ambulação ou perda da capacidade de realizar atividades básicas como tomar banho ou alimentar-se sozinho. Dentre os pacientes que fraturam o quadril, cerca de 20 a 25% vão a óbito no ano subsequente à fratura, já 25% não retornam às condições funcionais anteriores à fratura (WILKINS, BIRGE, 2005).

3.3 ONCOLOGIA E TERCEIRA IDADE

O câncer se apresenta como uma das doenças crônicas não transmissíveis mais temidas na terceira idade, mesmo com possibilidade de cura se diagnosticado precocemente. Atinge milhões de pessoas no mundo, independentemente de cultura, classe social, religião e aumenta a incidência de acordo com a longevidade do indivíduo, que com o passar dos anos acumulam fatores de risco podendo desencadear a doença, juntamente com a tendência de menor eficácia dos mecanismos de reparação celular no idoso (SÓRIA et al., 2009).

Segundo a Organização Pan-Americana de saúde (OPAS), o câncer surge da transformação de células normais em células tumorais em um processo de vários estágios, que geralmente progride de uma lesão pré-cancerosa para tumores malignos. Essas mudanças são o resultado da interação entre os fatores genéticos de uma pessoa e três categorias de agentes externos, incluindo: cancerígenos físicos, tais como radiação ultravioleta e ionizante. Substâncias químicas cancerígenas, como o amianto, componentes do fumo do tabaco, aflatoxina (um contaminante alimentar) e arsênio (um contaminante da água potável); e cancerígenos biológicos, tais como infecções por certos vírus, bactérias ou parasitas (OPAS, 2003).

Representa a segunda causa de morte no Brasil, com aproximadamente 200 mil óbitos por ano. Em 2017, o Instituto Nacional do Câncer estimou a projeção de quase 600 mil novos casos desse grupo de doenças. Ademais, por meio da alimentação saudável, prática regular de atividade física e peso corporal adequado, aproximadamente um, em cada três casos de câncer mais comuns no nosso país, possa ser prevenido (INCA, 2016).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o envelhecimento é outro fator fundamental para o desenvolvimento do câncer. A incidência do câncer aumenta drasticamente com a idade, provavelmente devido a uma acumulação de riscos para cânceres específicos. A acumulação do risco total é combinada com a tendência de que os mecanismos de reparação celular sejam menos eficazes à medida em que a pessoa envelhece, dentre as classificações, encontra-se a hipercalcemia e eventos esqueléticos associados com metástases ósseas (OMS, 2005; RUGGIERO et al., 2008).

A carcinogênese, processo de formação do câncer, pode levar de 1 ano a 30 anos e depende da ação de diversos fatores que levam a transformação de uma célula benigna em maligna. A patologia não obedece a padrões de idade e local, variando em diferentes etapas da vida podendo assim atingir todos os tecidos. Apesar de inúmeros achados recentes sobre formas de diagnóstico e tratamento, há uma elevada taxa de mortalidade e recidivas que seguem sendo um grande desafio à medicina na atualidade (BAEZ et al., 2015).

3.4 INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

O uso de vários fármacos leva a prática da polifarmácia, conceituada como uso simultâneo de múltiplos medicamentos favorecendo a ocorrência de interações entre eles. A interação acontece quando uma medicação influencia na ação de outra, podendo ser benéfica em casos de associação de fármacos com efeitos semelhantes, proporcionando uma boa eficácia farmacêutica ou redução de efeitos adversos. No entanto, uma interação maléfica pode diminuir a eficácia terapêutica, aumentar excessivamente os efeitos farmacológicos causando toxicidade, além de acentuar efeitos colaterais, desenvolver reações adversas ao medicamento e até levar à morte (OGA, 2002; SECOLI, 2010).

Os idosos tornam-se mais vulneráveis às interações medicamentosas, uma vez que o metabolismo hepático, hemostático e renal está sujeito a comprometimento, principalmente a absorção e distribuição das drogas podem ser prejudicadas, assim como os efeitos adversos intensificados. Alguns exemplos de efeitos aumentados nos idosos são: hipotensão postural

através de fármacos que diminuem a pressão sanguínea; desidratação, hipovolemia e distúrbios eletrolíticos com diuréticos; e hemorragias com anticoagulantes orais (SECOLI, 2010; KARNIKOWSKI; NÓBREGA, NOVATO, 2005).

3.5 BIFOSFONATOS

De acordo com estudos, a interação medicamentosa e seus efeitos no organismo bem como no meio bucal estão relacionados a três fatores principais: tipo de droga, posologia e particularidades do indivíduo, idosos que utilizam cinco drogas ou mais estão mais propensos a sofrerem esses efeitos (SILVA et al., 2018).

Durante a realização da anamnese deve-se constatar se o paciente é portador de alguma doença óssea e se faz uso de bifosfonatos, visto que o mesmo pode desencadear uma osteonecrose (FERREIRA, 2017). Na década de 60 com o suíço Fleisch ocorreu o primeiro relato de uso do fármaco (FLEISCH et al., 1968). Formado por uma classe de substâncias químicas, apresenta na estrutura uma ligação P-C-P que age como inibidor da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos e utilizado no tratamento de doenças como a de Paget, hipercalcemia maligna e osteoporose (LICATA, 1997).

O bifosfonato pioneiro produzido em 1977 foi o etidronato utilizado no tratamento da osteoporose, com o passar do tempo e avanço da ciência novas fórmulas surgiram como o alendronato pamidronato em 1991 e posteriormente o ácido zoledrônico em 2001 (COSTA et al., 2016). Os bifosfonatos são classificados em dois grupos: os não nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato) e os nitrogenados como ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, alendronato e zolendronato. Estes, são considerados tratamento padrão no controle de hipercalcemia em pacientes com lesões metastáticas, assim como na doença de Paget, osteoporose e osteogênese imperfeita (DEVOGELAER, 2000).

No entanto, o uso da medicação pode estar relacionado a diversos efeitos colaterais, como erosões e úlceras crônicas da mucosa oral, úlcera gástrica, esofagite, estenose esofágica, fratura atípica (subtrocantéreas e diafisárias) dor musculoesquelética e fibrilação atrial. (AIEX, JIMENEZ, MILENA, 2015).

Desde o seu surgimento até os dias atuais os bifosfonatos tornaram-se indispensáveis no tratamento de doenças ósseas benignas e malignas e seguem sendo utilizados por milhões de pessoas em todo o mundo. Sendo assim é importante a compreensão das bases biológicas e farmacocinéticas bem como seu uso e influência na prática clínica (BERRUTI et al., 2001). A medicação age como potente inibidor da atividade osteoclástica e é considerado análogo

sintético do pirofosfato, ativo produzido naturalmente pelo corpo humano que tem como características a baixa absorção intestinal e sua excreção através dos rins sem que haja alterações metabólicas. No entanto, a substância produzida no organismo não pode ser utilizada como agente terapêutico das doenças ósseas, uma vez que sofre de rápida hidrólise o que justifica a necessidade do uso de bifosfonatos (WANG, WEBER, MCCAULEY, 2007). Apesar de similar ao pirofosfato, o fármaco sofre com algumas modificações estruturais químicas como a substituição do átomo central de oxigênio pelo de carbono, que o torna mais resistente à degradação enzimática e faz com que sua meia-vida biológica seja maior, suficiente para influenciar no metabolismo ósseo. Essas modificações originam diferentes gerações de bifosfonatos contendo diversos níveis de atividade (COSTA, 2010).

Existem vários tipos de bifosfonatos aprovados para uso clínico na atualidade, divididos em gerações que aumentam aproximadamente dez vezes os componentes anti-reabsortivos entre cada ciclo. Os endovenosos são utilizados em pacientes oncológicos e os de uso oral no tratamento de outras doenças, tais como a osteoporose e osteopenia. Pamidronato, bifosfonato de segunda geração que é comercializado como (Aredia®), exemplo de bifosfonato endovenoso assim como o ácido zoledrônico (Zometa®) de segunda geração, o mais potente dos bifosfonatos para uso clínico. Já o alendronato (Alendósseo®), é um modelo de bifosfonato administrado via oral, menos potente e eficaz no tratamento de metástases ósseas que compõem a vasta gama de medicamentos disponíveis (BERENSON et al., 2002).

O uso de bifosfonatos afeta no remodelamento ósseo em diferentes níveis. A nível tecidual, inibem a reabsorção óssea, diminuindo o remodelamento do osso, podendo alterar seu grau de formação. No grau celular, alteram osteoclastos (células responsáveis pela remodelação óssea) inibindo sua função de diversas maneiras: como no recrutamento e diminuição no tempo de vida dessas células, como também na inibição da atividade osteoclástica na superfície óssea (MURAKAMI et al., 1995).

São fatores predisponentes ao desenvolvimento da osteonecrose citados na literatura: tipo de bifosfonatos, via de administração, tempo de uso e interação com outros fármacos, principalmente corticosteróides, quimioterápicos e estrógeno, além da realização de procedimentos cruentos na região (KING, UMLAND, 2008).

O maior número de casos citados na literatura está relacionado à sua administração parenteral (endovenosa) principalmente com o uso de pamidronato e o ácido zoledrônico, medicação utilizada no tratamento de metástases ósseas envolvendo o câncer de mama e no tratamento de mieloma múltiplo. Bifosfonatos orais como o alendronato, risedronato e

ibandronato, ambos com utilização recorrente no tratamento da osteoporose, também estão associados ao desenvolvimento de osteonecrose, no entanto com uma prevalência menor (NOBRE et al., 2012).

Alguns estudos mostram uma maior relação entre a osteonecrose induzida por bifosfonatos devido à administração intravenosa de forma mensal por um período maior que três anos. No entanto, pacientes em tratamento da osteoporose que usam a medicação via oral também estão mais suscetíveis visto que o tempo é um dos maiores fatores de risco para o aparecimento da lesão (ALLEN, BURR, 2009).

O mecanismo de ação pelo qual os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea ainda não foi totalmente esclarecido. De início, acreditava-se que apenas um mecanismo químico-físico era suficiente para a ação. No entanto, ultimamente tornou-se claro que os efeitos celulares também estão relacionados. Sabe-se que os osteoclastos produzem endocitose, os bifosfonatos presentes no local em que ocorre a reabsorção podem penetrar nas células, afetando o metabolismo intracelular e induzindo apoptose. Estudos recentes têm demonstrado que parte da função inibitória dos bifosfonatos sobre os osteoclastos é mediada pelos osteoblastos (ALLEN, BURR, 2009).

3.6 OSTEONECROSE

Lesão definida como a presença de osso necrótico exposto na região maxilofacial que não cicatriza durante o período de oito semanas após a identificação clínica num paciente com história prévia de utilização de tratamento com bifosfonatos que não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular (ALLEN, BURR, 2009). Apesar de todos os benefícios dos bifosfonatos no tratamento de patologias ósseas, a droga vem sendo associada a complicação debilitante denominada osteonecrose em mandíbula e maxilares (MARX, SAWATTARY, FORTIN et al., 2005).

A relação entre a osteonecrose associada a terapia com bifosfonatos teve seu primeiro relato em 2003, demonstrada através de 36 casos, sendo 80,5% em mandíbula, 14% em maxila e 5,5% em ambos. Todos os indivíduos que foram afetados com a patologia utilizaram de pamidronato e zoledronato por via venosa. Em 28 destes casos a osteonecrose foi precedida por uma exodontia. Desde o ocorrido, pesquisas relevantes relataram a incidência maior ou igual a 10% de osteonecrose associada a bifosfonatos intravenosos. O distúrbio passou a ser reconhecido como uma entidade de impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes usuários do fármaco (MARX, 2007).

O aspecto clínico da doença se apresenta variado, podendo conter exposição de osso necrótico com dor associada, inamação dos tecidos ao redor e supuração (RUGGIERO et al., 2008). Já seu aspecto radiográfico, define-se como: esclerose óssea difusa, presença de sequestro, reação periosteal e fistula oro-antral, bem como manchamento radiolúcido difusas. Com a ajuda de radiografias panorâmicas pode-se detectar lesões osteolíticas com envolvimento de cortical ósseas. No exame tomográfico, observa-se uma imagem com mais detalhes que pode ser de grande valia no diagnóstico diferencial entre osteonecrose dos maxilares e doença óssea metastática. A presença de modificação na estrutura do trabecular ósseo pelas reabsorções irá depender do tamanho e da intensidade do processo de osteonecrose associado a bifosfonatos (RUGGIERO, WOO, 2008).

A cavidade bucal é composta por grande número de bactérias e os ossos da maxila e mandíbula que rotineiramente estão envolvidos em processos infecciosos de origem periodontal e ou pulpar. Com o acúmulo de bifosfonatos diminui-se o metabolismo ósseo e a reparação tecidual não ocorre de maneira adequada após trauma fisiológico ou induzido, podendo levar a exposição de tecido ósseo necrótico no meio. Algumas hipóteses ainda são discutidas, no entanto a mais aceita é que o desenvolvimento de osteonecrose induzida por bifosfonatos ocorre devido a ação direta dos osteoclastos causando uma significativa diminuição na remodelação óssea e inibindo o crescimento endotelial vascular, o que resulta na modificação do acoplamento ósseo (*turnover*) associada às características particulares dos ossos afetados, maxila e mandíbula como revestimento mucoso, risco frequente de infecção e potencial constante de trauma na região (RUGGIERO, WOO, 2008).

Em estudo, pacientes com mieloma múltiplo que receberam tratamento através do ácido zoledrônico apresentaram risco maior de 9,5% para desenvolver a doença quando comparado a pacientes tratados apenas com pamidronato, o que sugere que a osteonecrose não depende somente da dose cumulativa, mas também da potência da medicação bem como do seu grau de inibição na remodelação óssea (ZERVAS, VERROU, 2006)

O maior número de casos citados na literatura está relacionado à sua administração parenteral (endovenosa) principalmente com o uso de pamidronato e o ácido zoledrônico, medicação utilizada no tratamento de metástases ósseas envolvendo o câncer de mama e no tratamento de mieloma múltiplo. Bifosfonatos orais como o alendronato, risedronato e ibandronato, ambos com utilização recorrente no tratamento da osteoporose, também estão associados ao desenvolvimento de osteonecrose, no entanto com uma prevalência menor. (NOBRE et al., 2012).

Os principais fatores que resultam a osteonecrose em maxilares associados ao uso de bifosfonatos são procedimentos odontológicos cirúrgicos tais como: extrações, implantes dentários e traumas locais como uma prótese mal adaptada. A grande maioria dos casos ocorrem em mandíbula, principalmente em superfície lingual da região posterior, no entanto a maxila também pode ser acometida bem como ambos os ossos simultaneamente (NOBRE et al., 2012).

Acredita-se que grande percentual de concentração dessa substância seja causado pelo maior suprimento sanguíneo bem como turnover ósseo mais acelerado devido a inserção dos dentes que necessitam de uma remodelação óssea diária próximo ao ligamento periodontal. Além disso, tratamentos odontológicos mais invasivos associados a presença de uma mucosa fina de recobrimento ósseo podem explicar a ocorrência da osteonecrose induzida por bifosfonatos em maxila e mandíbula (NOBRE et al., 2012).

Pacientes que irão dar início ao tratamento com bifosfonatos, principalmente endovenosos, não devem ser candidatos à instalação de implantes dentários, assim como dentes impactados recobertos por tecido mole ou por osso não devem ser removidos. É recomendada a remoção um mês antes de iniciar o tratamento com a medicação de tórus mandibulares com tamanho expressivo e multilobulados além de tórus palatinos localizados em linha média recobertos por mucosa fina. Caso haja a necessidade do paciente em realizar algum procedimento invasivo como extrações, cirurgia periodontal e tratamento endodôntico, o início do tratamento deve ser adiado em um mês a fim de obter-se tempo adequado para a cicatrização completa da ferida. No entanto, se a terapia já houver iniciado, é necessário um programa de vigilância ao paciente (NUNES, 2013).

(Tabela I): **Manejo odontológico para pacientes com osteonecrose:**

Tabela I
Manejo odontológico para pacientes com osteonecrose:
Restaurações de rotina devem ser feitas da maneira mais atraumática possível;
Raspagem e profilaxia devem ser feitas o mais atraumático possível, tendo cuidado com os tecidos moles;
Evitar exodontias, exceto em dentes com mobilidade grau III ou mais. O pós-operatório do paciente deve ser monitorado semanalmente, nas primeiras 4 semanas, até que o alvéolo esteja cicatrizado por completo;
Dentes com cáries extensas devem ser considerados para terapia endodôntica;
A área com osteonecrose deve ser tratada apenas com o objetivo de eliminar espículas ósseas que podem traumatizar tecidos moles. Pode ser feito debridamento, se necessário, para evitar traumatismo de tecidos adjacentes. Se houver, na área ao redor do osso exposto, eritema e supuração, deve ser utilizado antibioticoterapia e Gluconato de Clorexidina 0,12% até cicatrização da área;
Próteses com material resiliente podem ajudar a cobrir o osso necrosado evitando traumas nos tecidos moles;
Próteses já existentes devem ser reavaliadas. Se necessário, deve ser realizado o ajuste de forma e contorno, minimizando o trauma e pressão nos tecidos moles;
Infecções odontogênicas devem ser tratadas com antibiótico sistêmico. Penicilina é o antibiótico de primeira escolha, podendo ser associado, se necessário, à Clindamicina.
Fonte: Migliorati et al., 2005.

No ano de 2007, American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons (AAOMS) estabeleceu critérios para o diagnóstico de osteonecrose dos maxilares atrelado ao uso de bifosfonatos. São estes: 1) Tratamento atual ou prévio com bifosfonatos, 2) Exposição óssea na região maxilo-facial persistente por mais 8 semanas, 3) Ausência de histórico radioterápico em maxilares. No entanto, existem outros sinais e sintomas associados como: dor, edema, halitose, supuração, fistula cutânea supurativa, trismo, alvéolos de extração que

não cicatrizam, mobilidade dentária, ulcerações e eritema em tecidos moles, deformidade mandibular, além de sequestros ósseos (NUNES, 2013).

3.7 TRATAMENTO

O tratamento para a osteonecrose se apresenta variado, controverso e difícil, uma vez que não há um padrão ouro proposto até o presente momento. Cita-se três categorias amplas de intervenção: tratamento conservador, tratamento cirúrgico e diferentes tratamentos complementares (RUGGIERO et al., 2014). Existem diferentes protocolos para cada grau em que a doença se apresenta, ocorrendo de maneira integrada com o uso de antibióticos, debridamento local, irrigação com solução antimicrobiana da ferida, sequestrectomia, cirurgia, plasma rico em plaquetas além de oxigenação hiperbárica, (RUGGIERO et al., 2008).

(Tabela II). **Classificação diagnóstica de Osteonecrose induzida por Bisfosfonato.**

Tabela II		
Classificação diagnóstica de Osteonecrose induzida por Bisfosfonato		
Estágio	Apresentação clínica	Conduta
Em risco	Sem exposição óssea	Orientações ao paciente
I	Com exposição óssea assintomática, pequena inflamação do tecido mole	Orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas e acompanhamento criterioso
II	Osso exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente	Orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas, antibioticoterapia, debridamento ósseo superficial e acompanhamento criterioso
III	Osso exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente, podendo apresentar osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou fraturas patológicas e fistulas extraorais	Orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas, cirurgias paliativas e acompanhamento criterioso

Adaptado de RUGGIERO et al., 2018.

No manejo conservador não há intervenção cirúrgica, ou seja, é realizado um tratamento tópico ou sistêmico que visa fornecer condições locais para a cicatrização, combatendo a infecção e facilitando no processo de extrusão espontânea do sequestro ósseo. A terapia conservadora inclui: monitoramento da higiene bucal, prescrição de enxaguantes bucais com propriedades antissépticas e ou antimicrobianas (clorexidina, peróxido de hidrogênio, dióxido de cloro e solução salina), antibioticoterapia (local, sistêmica ou ambas). Além disso, recomenda-se a prescrição de antibiótico do grupo da penicilina, ou quinolonas metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina para pacientes que possuam alergia à penicilina (RUGGIERO et al., 2014).

Já no tratamento cirúrgico, é proposto a remoção do osso necrosado a fim de acelerar o fechamento da ferida, no entanto o quadro do paciente influi em qual tratamento seguir: debridamento cirúrgico, remoção de sequestro ósseo, drenagem cirúrgica do seio (anastrotomia) e osteotomias limitadas em caso de espículas ósseas causando desconforto em contato lingual (ROLLASON et al., 2016).

(Tabela III): **Recomendações para tratamento preventivo da osteonecrose.**

Tabela III
Recomendações para tratamento preventivo da osteonecrose.
Exame intra-oral, extra-oral, e exame radiográfico para auxiliar no diagnóstico de cáries, doença periodontal, evolução de terceiros molares, identificação de metástases cancerígenas e outras patologias;
Extrações devem ser feitas o mais breve possível;
Restaurações defeituosas ou cáries devem ser restauradas;
Coroas ou pontes fixas não são apropriadas para este tipo de paciente. As próteses removíveis devem ser reavaliadas quanto à forma, estabilidade e oclusão. Se necessário, ajustes devem ser feitos;
Deve ser feita uma boa profilaxia, juntamente com instrução de higiene oral. O paciente também deve ser informado sobre o risco de desenvolver osteonecrose e deve ser orientado sobre os primeiros sinais e sintomas da mesma;
Ao término do tratamento, o paciente deve ser mantido em terapia de suporte.
Fonte: Migliorati et al., 2005.

Em casos excepcionais, tratamentos mais agressivos podem ser empregados como em fratura mandibular que podem exigir a ressecção do segmento comprometido e reconstrução com enxerto, estabilizando-o com osteossíntese ou placa de reconstrução mandibular. Além disso, cita-se a piezocirurgia e a cirurgia através de laser. O laser de alta potência é defendido por vários autores para a remoção de osso necrótico devido a suas propriedades bactericidas e bioestimulatórias dessa técnica, o uso de fluorescência também é citado para auxiliar na determinação da extensão de área necrótica durante a cirurgia (GIOVANACCI et al., 2017).

Embora a AAOMS (The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) oriente que tratamentos cirúrgicos mais extensos devem ser exclusivos à casos em estágio III, alguns autores defendem que mesmo em estágio I e II a doença deve ser tratada com ressecção cirúrgica (FACCHIN et al., 2015).

No entanto, não se tem como prever a possibilidade de aumento da área necrótica após a intervenção, e um grande número de pacientes não apresenta condições sistêmicas para que ocorra uma intervenção (OTTO et al., 2018).

Associado a tratamentos conservadores pode-se ainda empregar tratamentos complementares como a oxigenoterapia hiperbárica, terapia a laser de baixa intensidade, fototerapia dinâmica além de tratamento com pentoxifilina e tocoferol. Já o tratamento cirúrgico pode ser complementado com materiais bioestimuladores como o plasma rico em plaquetas, plasma rico em fibrina ou proteína morfogenética óssea (KHAN et al., 2015; ROLLASON et al., 2016).

A terapia conservadora associada a cirúrgica e a complementar pode aumentar as chances de sucesso visto que cada modalidade agrega propriedades distintas como estímulo ao remodelamento ósseo (oxigenoterapia hiperbárica, proteína morfogenética óssea, tratamento com pentoxifilina e tocoferol) e a vascularização (plasma rico em plaquetas), modulação da resposta inflamatória (laserterapia, tratamento com pentoxifilina e tocoferol) e propriedades antimicrobianas (terapia fotodinâmica e de ozônio) (KHAN et al., 2015; ROLLASON et al., 2016).

A associação entre laserterapia de baixa intensidade com oxigenoterapia hiperbárica são capazes de promover uma melhora na sintomatologia dolorosa do paciente e na cicatrização, auxiliando na melhora dos índices de qualidade de vida dos pacientes (YAMADA et al., 2018). A aplicação tópica de ozônio favorece a formação de sequestro ósseo e a cicatrização de lesões (RIPAMONTI et al., 2011). O uso de pentoxifilina e tocoferol (vitamina E) associado ao regime antibiótico padrão tem se destacado no tratamento uma vez que possui poucos efeitos colaterais e resultados satisfatórios (KHAN et al., 2015; MARTOS-FERNANDÉZ et al., 2018). Essa terapia promove uma modulação na resposta inflamatória, melhorando o aporte sanguíneo assim como a oxigenação tecidual. No entanto, o uso dessas medicações deve estar sempre avaliado juntamente com a equipe médica visto que não há certeza se essas drogas podem interferir na doença neoplásica ativa (MARTOS-FERNANDÉZ et al., 2018).

Ainda que essas terapias representem alternativas promissoras no tratamento da osteonecrose, se faz necessário novos estudos robustos e desenhados para a pesquisa do assunto visto que a literatura apresenta um baixo nível de evidência em relação a essas terapias (RABBANY et al., 2017; YAROM et al., 2019).

No caso de pacientes com osteonecrose sem exposição óssea, o tratamento deve basear-se

na sintomatologia clínica, podendo incluir medicação analgésica e antibioticoterapia. Quando não houver sintomas, mesmo que haja a presença de sinais radiográficos o tratamento não é necessário (RUGGIERO et al., 2014).

4 CONCLUSÕES

O cirurgião dentista assume um papel importante na prevenção assim como na reabilitação das alterações relacionadas ao uso de bifosfonatos, especialmente a osteonecrose, considerando o aumento na população idosa juntamente com as prescrições de bifosfonatos.

O estudo da osteonecrose induzida por bifosfonatos na terceira idade se faz imprescindível ao cirurgião dentista que atende pacientes nessa faixa etária. Alguns fatores são indispensáveis e não se deve passar despercebido pelo profissional como: reconhecer a doença, a gama de tratamentos disponíveis bem como a implicação de possíveis interações medicamentosas que possam vir a ocorrer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS POSITION. Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws. **J Oral Maxillo Fac Surg**. v. 65, n. 3, p. 69-76, 2007.

AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS et al. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. **The Journal of the American Dental Association**, v. 137, n. 8, p. 1144-1150, 2006.

AIEX, Leticia Simao; JIMENEZ, Maria Villa Juárez; MILENA, Alejandro Pérez. Osteonecrose mandibular relacionada com bifosfonatos orais em paciente idosa polimedicada. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 10, n. 36, 2015.

ALLEN, Matthew R.; BURR, David B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 5, p. 61-70, 2009.

BAEZ, C. F. et al. First report of three major oncogenic viruses: human papillomavirus, Epstein-Barr virus and Merkel cell polyomavirus in penile cancer. **Journal of Infectious Diseases & Therapy**, 2015.

BERENSON, James R. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 17, p. 3719-3736, 2002.

BERRUTI, Alfredo et al. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. **The Journal of urology**, v. 166, n. 6, p. 2023-2031, 2001.

COSTA REIS, Patricia Maria. Osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos. 2010.

CURI, Marcos Martins et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 69, n. 9, p. 2465-2472, 2011.

DE ALIMENTAÇÃO, Unidade Técnica et al. Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva acerca do Sobrepeso e Obesidade. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 63, n. 1, p. 7-12, 2017.

DENDULURI, Neelima; ERSHLER, William B. Aging biology and cancer. In: **Seminars in oncology**. WB Saunders, 2004. p. 137-148.

DEVOGELAER, Jean-Pierre. Treatment of bone diseases with bisphosphonates, excluding osteoporosis. **Current opinion in rheumatology**, v. 12, n. 4, p. 331-335, 2000.

EL-RABBANY, Mohamed et al. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of the American Dental Association**, v. 148, n. 8, p. 584-594. e2, 2017.

FACCHIN, Federica et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. **Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology**, v. 36, n. 4, p. 135-141, 2015.

FERREIRA, Aleksander Mori. Avaliação do conhecimento sobre bisfosfonatos dos alunos da graduação em odontologia da UNIGRANRIO. 2017.

FLEISCH, H. et al. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. **Calcified Tissue Research**, v. 2, n. 1, p. 10-10, 1968.

FLEISCH, Herbert et al. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Principles of bone biology**, p. 1361-XLIII, 2002.

GIOVANNACCI, Ilaria et al. Clinical differences in autofluorescence between viable and nonvital bone: a case report with histopathologic evaluation performed on medication-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 75, n. 6, p. 1216-1222, 2017.

HILLNER, Bruce E. et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 6, p. 1378-1391, 2000.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Atlas on-line de mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

JACOMINI, Luiza Cristina Lacerda; SILVA, Nilzio Antonio da. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossuppressores sintéticos e biológicos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, p. 168-174, 2011.

KENNY, Anne M.; PRESTWOOD, Karen M. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. **Rheumatic disease clinics of North America**, v. 26, n. 3, p. 569-591, 2000.

KERNKAMP, Clarice da Luz et al. Perfil de morbidade e gastos hospitalares com idosos no Paraná, Brasil, entre 2008 e 2012. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. e00044115, 2016.

KHAN, Aliya A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 1, p. 3-23, 2015.

KING, Amber E.; UMLAND, Elena M. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 28, n. 5, p. 667-677, 2008.

LICATA, Angelo A. Bisphosphonate therapy. **The American journal of the medical sciences**, v. 313, n. 1, p. 17-22, 1997.

MARTOS-FERNÁNDEZ, Miriam et al. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 5, p. 431-439, 2018.

MARX, Robert E. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. **Chicago, Ill, USA: Quintessence**, 2007.

MARX, Robert E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, 2005.

MIGLIORATI, Cesar A. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. **Cancer**, v. 104, n. 1, p. 83-93, 2005.

MIRANDA, Gabriella Morais Duarte; MENDES, Antonio da Cruz Gouveia; SILVA, Ana Lucia Andrade da. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, p. 507-519, 2016.

MORAES, Edgar Nunes. **Princípios básicos de geriatria e gerontologia**. Coopmed, 2008.

MURAKAMI, H. et al. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. **Bone**, v. 17, n. 2, p. 137-144, 1995.

NETO, Alcides Viana et al. Considerações sobre o uso de medicamentos em idosos institucionalizados. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 16, n. 4, 2014.

NOBRE, Danielle et al. Patogênese da osteonecrose dos ossos maxilares induzida por bifosfonatos: o que se sabe atualmente?. **RBM rev. bras. med**, 2012.

NÓBREGA, Otávio de Tolêdo; MELO, Gislane Ferreira; KARNIKOWSKI, Margô Gomes de Oliveira. Pattern of drugs prescribed for community-residing middle-aged and older adults from the outskirts of Brasília. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 271-277, 2005.

NOVATO, André Luiz Salim. **Perfil de prescrição de medicamentos e interações medicamentosas em pacientes acima de 60 anos atendidos em hospital universitário: uma contribuição à farmacovigilância**. 2005. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

NUNES, Lucas Fontella. **Cirurgias dento-alveolares em pacientes em uso de bisfosfonatos: Revisão sistemática da literatura**. 2013.

OECD| EUROPEAN COMMISSION et al. **Policy brief on scaling the impact of social enterprises: Policies for social entrepreneurship**. 2016.

OGA, Seizi; BASILE, Aulus Conrado; CARVALHO, Maria Fernanda. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas. In: **Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas**. 2002. p. 390-390.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças com disquete Vol. 1**. Edusp, 1994.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, actividade física e saúde**. 2003.

OTTO, Sven et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. **Cancer Treatment Reviews**, v. 69, p. 177-187, 2018.

RIPAMONTI, Carla Ida et al. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. **Oral oncology**, v. 47, n. 3, p. 185-190, 2011.

ROLLASON, Victoria et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2016.

RUGGIERO, Salvatore L.; WOO, Sook-Bin. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Dental Clinics of North America**, v. 52, n. 1, p. 111-128, 2008.

RUGGIERO, Salvatore; LEHKONEN, Heikki. Renewable energy growth and the financial performance of electric utilities: A panel data study. **Journal of Cleaner Production**, v. 142, p. 3676-3688, 2017.

RUGGIERO, Salvatore L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

SALMASO, Franciany Viana et al. Análise de idosos ambulatoriais quanto ao estado nutricional, sarcopenia, função renal e densidade óssea. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, p. 226-231, 2014.

SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, p. 897-908, 2004.

SECOLI, Silvia Regina. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 63, p. 136-140, 2010.

SÓRIA, Denise de Assis Corrêa et al. A resiliência como objeto de investigação na enfermagem e em outras áreas: uma revisão. **Escola Anna Nery**, v. 10, p. 547-551, 2006.

[THE FORTY-FIFTH SESSION OF THE GENERAL ASSEMBLY OF THE UNITED NATIONS]. The United Nations on Priorities in International Development for the 1990s. **The Population and Development Review**, p. 191-195, 1991.

WANG, Hom-Lay; WEBER, Daniel; MCCAULEY, Laurie K. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. **Journal of periodontology**, v. 78, n. 3, p. 584-594, 2007.

WILKINS, Consuelo H.; BIRGE, Stanley J. Prevention of osteoporotic fractures in the elderly. **The American journal of medicine**, v. 118, n. 11, p. 1190-1195, 2005.

YAMADA, Shin-ichi et al. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case-and literature-based review. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, n. 8, p. 3203-3211, 2019.

YAROM, Noam et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2270-2290, 2019.

ZERVAS, Kostas et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. **British journal of haematology**, v. 134, n. 6, p. 620-623, 2006.