

HENRIQUE CÔRTEZ MEIRA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE
CASOS**

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte – MG
2013**

HENRIQUE CÔRTEZ MEIRA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE
CASOS**

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Orientador: Prof. Msc. Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha

Faculdade de Odontologia - UFMG

Belo Horizonte – MG

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

M514o
2013
MP

Meira, Henrique Côrtes.
Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de
bisfosfonatos: revisão de literatura e relato de casos/
Henrique Côrtes Meira . – 2013.
82 f. :il.

Orientador: Vladimir Reimar Augusto de Souza.
Monografia (Especialização) – Universidade Federal
Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

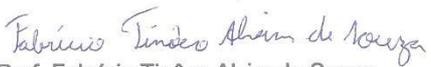
1. Osteonecrose da arcada osseodentária associada a
bisfosfonatos. I. Souza, Vladimir Reimar Augusto de.
II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de
Odontologia. III. Título.



Ata da Comissão Examinadora para julgamento de Monografia do aluno **HENRIQUE CÔRTEZ MEIRA**, do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial, realizado no período de 08/08/2011 a 26/08/2013.

Aos 26 (vinte e seis) dias do mês de agosto de 2013, às 09:00 horas, no Auditório da Faculdade de Odontologia, reuniu-se a Comissão Examinadora, composta pelos professores Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha (orientador), Fabrício Tinôco Alvim de Souza e Maurício Augusto Aquino de Castro. Em sessão pública foram iniciados os trabalhos relativos à Apresentação da Monografia intitulada **“Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonados: revisão de literatura e relato de casos”**. Terminadas as arguições, passou-se à apuração final. A nota obtida pelo aluno foi 100,0 (com S) pontos, e a Comissão Examinadora decidiu pela sua Aprovação. Para constar, eu, Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha, Presidente da Comissão, lavrei a presente ata que assino, juntamente com os outros membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 26 de agosto de 2013.


Prof. Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha
Orientador


Prof. Fabrício Tinôco Alvim de Souza


Prof. Maurício Augusto Aquino de Castro

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter abençoado a realização desta conquista. Muito obrigado aos meus pais Milton e Larúbia por não medirem esforços em tudo que colocamos como objetivos na vida. Ao meu irmão Hugo pelo companheirismo e à Natalia pela paciência e carinho. Amo vocês.

Aos familiares e aos bons e velhos amigos por entenderem a minha ausência em alguns momentos durante estes dois anos.

A todos os professores pelos ensinamentos diários, em especial ao Prof. Vladmir Noronha pela orientação deste trabalho. Aos funcionários do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, em especial a Cris por mais um passo a frente.

Aos pacientes pela confiança e a todos os funcionários da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais e do Hospital Municipal Odilon Behrens pela estrutura, organização e suporte, facilitando todo o desenvolvimento desse trabalho.

Enfim, agradeço aos colegas de curso por fazerem parte da realização deste sonho e por transformarem esse grupo em uma família. Aos meus R2 pela recepção e ensinamentos. Aos R1 pela companhia e aprendizado mútuo. Aos meus companheiros, em especial Dani, Luiz e Marcelo Rocha pela amizade e estímulo. Conseguimos.

“Ninguém pode mudar o mundo. Mas podemos mudar uma pequena parcela dele: esta parcela que chamamos de Eu. Não é fácil, nem rápido. Mas vale a pena tentar.”

Alexandre Garcia

RESUMO

A Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos ou *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* (BRONJ) é uma séria complicação caracterizada por uma área de osso exposto na região maxilo-facial que não se cicatriza num intervalo de oito semanas, em um indivíduo sendo tratado ou sido exposto a um bisfosfonato, sem histórico de radioterapia na região craniofacial. Seus principais sinais e sintomas são dor, edema, infecção, ulceração dos tecidos moles e alterações radiográficas. Bisfosfonatos (BPs) são fármacos antirreabsortivos utilizados para o tratamento de enfermidades que comprometem o tecido ósseo como a osteoporose, a Doença de Paget, Mieloma múltiplo e no controle de metástases ósseas, principalmente de câncer de mama e próstata. Sua ação farmacológica é a inibição da reabsorção óssea, apesar de seu mecanismo de ação ainda não estar completamente compreendido. Apesar da melhor modalidade de tratamento não ser um consenso entre os autores, a prevenção é apontada como a melhor estratégia. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura do assunto e pontuar os aspectos mais importantes da BRONJ, incluindo suas características clínicas e radiográficas, histórico, patogênese, fatores de risco, tratamento e prevenção e relatar dois casos relacionados ao tema.

Unitermos: Osteonecrose dos maxilares; Bisfosfonatos.

BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

ABSTRACT

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a serious complication characterized by an area of exposed bone in the maxillofacial region that does not heal within a range of eight weeks in an individual being treated or been exposed to a bisphosphonate, with no history of radiation therapy to the craniofacial region. Its main symptoms are pain, swelling, infection, ulceration of the soft tissues and radiographic changes. Bisphosphonates (BP's) are anti resorptive drugs used to treat diseases that compromise the bone such as osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma and bone metastases controls, particularly breast and prostate cancer. Its pharmacological action is the inhibition of bone resorption, although its mechanism of action is not fully understood. Despite the best treatment modality is not a consensus among authors, prevention is seen as the best strategy. The aim of this study was to conduct a literature review of the subject and score the most important aspects of BRONJ, including their clinical and radiographic characteristics, history, pathogenesis, risk factors, treatment and prevention and report two cases related to the topic.

Key words: *Osteonecrosis of the jaws; bisphosphonates.*

LISTA DE ABREVIATURAS

1. *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*BRONJ
2. Bisfosfonato.....BP
3. Necrose Fosforosa dos Maxilares.....NFM
4. Mieloma múltiplo.....MM
5. *C-terminal telopeptide of collagen I*..... CTX
6. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.....AAOMS
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....ANVISA
8. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....BRATS
9. Intravenoso.....IV
10. Hipercalcemia osteolítica local.....HOL
11. Universidade Federal de Minas Geraes.....UFMG

LISTA DE FIGURAS

1. FIGURA 01 – a: Jovem operária de 21 anos submetida a mandibulectomia devido a quadro de NFM em toda a mandíbula. B: Imagem da mandíbula ressecada evidenciando aparência clínica típica de alvéolos sem sinais de remodelação.....18
2. FIGURA 02: Estrutura química do Pirofosfato e Bisfosfonato.....18
3. FIGURA 03 – Extensa área de exposição de osso necrótico em rebordo alveolar da mandíbula em paciente homem, 72 anos, portador de Mieloma Múltiplo, em longo tratamento com bisfosfonatos IV e orais. Lesão de surgimento espontâneo.....30
4. FIGURA 04 – Aspecto intra-oral de caso de BRONJ na maxila, com presença de osso necrótico exposto, colapso do tecido mole e drenagem purulenta ativa.....30
5. FIGURA 05 – Paciente do sexo feminino, 68 anos, oito meses após terapia com Zoledronato para controle de metástases ósseas de um câncer de pulmão. A – Múltiplas áreas de osso exposto cinco meses após extrações em mandíbula. B – Radiografia panorâmica mostrando tipicamente alvéolos persistentes, sem sinais de formação óssea.....31
6. FIGURA 06 – Osteonecrose em mandíbula associada ao uso de bisfosfonatos. Extensa área de osso necrótico exposto.....31
7. FIGURA 07 – Comprometimento cutâneo significativo com exposição óssea e da placa de reconstrução em titânio, associada à infecção secundária.....32
8. FIGURA 08 – Radiografia panorâmica de paciente recebendo Pamidronato submetido a exodontias em região posterior de mandíbula lado esquerdo, evidenciando a não cicatrização da área.....33
9. FIGURA 09 – Paciente sexo feminino, 60 anos, em uso de Alendronato para tratamento de osteoporose por cinco anos, submetida a instalação de

- implantes em ambos os lados da mandíbula . Radiografia panorâmica mostra defeito ósseo extenso do lado esquerdo após perda dos implantes.....34
10. FIGURA 10 – Tomografia computadorizada (corte axial) de mandíbula afetada por BRONJ mostrando áreas de destruição e sequestro ósseo.....34
11. FIGURA 11 – Colônia de *Actinomyces* e osso necrótico obtida de paciente com BRONJ por bisfosfonato oral. (Coloração Hematoxilina e Eosina).....35
12. FIGURA 12 – Colônias de *Actinomyces* encontradas na interface do osso necrótico da BRONJ.....35
13. FIGURA 13 – Acompanhamento clínico de paciente do sexo feminino, 76 anos, diagnosticada com Mieloma Múltiplo, tratada com quatro doses de Pamidronato e 27 doses de Zoledronato. **A** – Primeira visita: área de osso exposto na região lingual posterior de mandíbula, relacionada a trauma de prótese. **B** – Acompanhamento de 13 meses: aumento significativo da área de osso exposto acompanhado de secreção purulenta. **C** – Acompanhamento de 25 meses: paciente apresentando fistula ativa extra-oral. **D** – Área de osso exposto em progressão.....38
14. FIGURA 14 – Exposição óssea espontânea na linha oblíqua interna da mandíbula em região de molares após uso de Fosamax (Alendronato) por 4,9 anos.....40
15. FIGURA 15 – Área de osso necrótico exposto em região anterior de mandíbula sem sinais de cicatrização pós-exodontias.....40
16. FIGURA 16 – **A** – Exposição de osso necrótico espontânea após uso por 5 anos de Fosamax (Alendronato). **B** – Cicatrização completa da área sem intervenção cirúrgica após 06 meses de *drug Holiday*.....46
17. FIGURA 17 – Resolução de BRONJ por bisfosfonato oral após ressecção em bloco e fixação de placa de reconstrução em titânio.....49
18. FIGURA 18 – **A**- Condição dos implantes, em função, 01 ano antes do início do uso do Didronel; **B**- Extensa osteólise nove meses após o início do uso do

bisfosfonato; C – Perda dos cinco implantes; D – Condição resultante do rebordo alveolar.....	51
19. FIGURA 19 – Osteonecrose em mandíbula após fixação de implantes em uma paciente recebendo Fosamax (Alendronato) por 5,5 anos.....	54
20. FIGURA 20 – Implantes dentários em maxila de paciente em uso de bisfosfonatos intravenosos, evidenciando perda dos implantes e exposição óssea.....	55
21. FIGURA 21: Radiografia panorâmica, mostrando a presença de 04 implantes instalados, já em função mastigatória em Fevereiro/2012.....	61
22. FIGURA 22: A - Tomografia computadorizada de mandíbula, cortes axiais e reconstrução panorâmica, demonstrando área hipodensa nos cortes 78-82 indicando rarefação óssea próxima ao implante. B - Reconstrução 3D. Exame em Julho/ 2012.....	61
23. FIGURA 23: Radiografia panorâmica mostrando a perda implantes instalados e rarefação óssea associada.....	62
24. FIGURA 24: Aspecto extra-oral do abscesso com aumento de volume submandibular e eritema.....	62
25. FIGURA 25: Aspecto intra-oral: drenagem ativa em rebordo alveolar, aumento de volume e eritema.....	63
26. FIGURA 26: Tomografia computadorizada de Novembro/2012 (cortes axiais e reconstrução 3D), com ausência dos implantes e evidenciando extensa destruição do osso da sínfise mandibular.....	63
27. FIGURA 27: Aspecto intra-oral de pós-operatório imediato da cirurgia de desbridamento da área em Dezembro de 2012.....	64
28. FIGURA 28: Radiografia panorâmica, mostrando ressecção do segmento anterior da mandíbula e ausência de sinais de osteonecrose.....	65

29. FIGURA 29: Aspecto extra-oral pós-operatório de 02 meses de cirurgia de ressecção em bloco. Boa abertura bucal, sem sinais de infecção, deformidades ou queixas.....	65
30. Figura 30: Aspecto intra-oral pós-operatório de 02 meses de cirurgia de ressecção em bloco.....	66
31. FIGURA 31 – Aspecto intra-oral de paciente portador de Mieloma Múltiplo em uso de pamidronato.....	67
32. FIGURA 32 – A: Radiografia panorâmica. B: Radiografia periapical do dente 43 evidenciando rarefação óssea em torno da coroa.....	67
33. FIGURA 33: Exposição cirúrgica do dente 43.....	68
34. FIGURA 34: Sequência de tratamento endodôntico do dente incluso sob isolamento absoluto.....	69
35. FIGURA 35: Radiografia panorâmica pós-operatória.....	69

LISTA DE TABELAS

1. TABELA 01 – Potência antirreabsortiva dos bisfosfonatos em modelos *in vivo*.....19
2. TABELA 02 - Principais bisfosfonatos indicados para tratamento e prevenção secundária da osteoporose.....20
3. TABELA 03 – Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos e fatores precipitantes.....41
4. TABELA 04 – Estágios da BRONJ e estratégias de tratamento.....47
5. TABELA 05 – Modalidades de tratamento.....48
6. TABELA 06 – Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos.....53

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. METODOLOGIA.....	16
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
1 – DEFINIÇÃO.....	16
2 – HISTÓRICO.....	17
3 – BISFOSFONATOS.....	18
3.1–FARMACOLOGIA, CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS E APRESENTAÇÃO.....	18
3.2 – INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS.....	21
3.2.1 – <i>Hipercalcemia maligna</i>	22
3.2.2 – <i>Metástases ósseas</i>	22
3.2.3 – <i>Mieloma múltiplo</i>	23
3.2.4 – <i>Doença de Paget</i>	24
3.2.5 – <i>Osteoporose</i>	24
4 – MECANISMOS DE AÇÃO DOS BISFOSFONATOS E PATOGÊNESE.....	25
5 – SEGURANÇA DOS BISFOSFONATOS: RISCOS E BENEFÍCIOS.....	27
6 – OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS.....	29
6.1 – DIAGNÓSTICO, SINAIS E SINTOMAS.....	29
6.2 – ASPECTOS RADIOGRÁFICOS E HISTOPATOLÓGICOS.....	32
6.3 – EPIDEMIOLOGIA.....	36
6.4 – FATORES DE RISCO.....	37
6.4.1 – EXODONTIA e BRONJ.....	42
6.5 – MARCADORES ÓSSEOS.....	43
6.6 - <i>DRUG HOLIDAY</i>	44
6.7 - TRATAMENTO E PREVENÇÃO.....	46
7 - RELATOS DE CASOS.....	51
8 – BRONJ NA PRÁTICA ODONTOLÓGICA.....	54
8.1 – IMPLANTODONTIA.....	54
8.2 – CIRURGIA ORAL E BUCOMAXILOFACIAL.....	57
8.3 – PERIODONTIA.....	58
8.4 – ORTODONTIA.....	58
8.5 – ENDODONTIA.....	59
4. RELATO DE CASO 1.....	60
5. RELATO DE CASO 2.....	66
6. DISCUSSÃO.....	70
7. CONCLUSÃO.....	75
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76

INTRODUÇÃO

A Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos, também conhecida como *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* (BRONJ) é uma séria complicação caracterizada pela presença de osso necrótico exposto na região craniofacial que não responde bem ao tratamento convencional. Podem trazer sérias consequências e diminuição da qualidade de vida dos pacientes (KHOSLA *et al.*, 2007).

Os bisfosfonatos são drogas antirreabsortivas utilizadas no tratamento de enfermidades ósseas. Podem ser administradas por via oral no controle da osteoporose e Doença de Paget, ou por via intravenosa para tratamento de condições malignas como o Mieloma Múltiplo e controle de metástases ósseas, principalmente cânceres de mama e próstata (KHOSLA *et al.*, 2007).

A osteonecrose é um triste efeito colateral dos bisfosfonatos, já que tais fármacos são o tratamento de primeira escolha em diversas doenças ósseas. Estudos comprovam a eficácia e benefícios de tais medicamentos e discutem sua segurança, riscos e benefícios (AGRILLO *et al.*, 2012 e McCLUNG *et al.* 2013).

Apesar de ser uma condição relativamente recente, a BRONJ tem sido cada vez relatada na literatura. Seu primeiro relato foi em 1995 por Starck e Epker (1995). Apenas em 2003 um estudo mais completo foi publicado (MARX *et al.*, 2003). Desde então, vários trabalhos foram realizados com o intuito de determinar seus fatores de risco, prevalência, modalidades de tratamento e prevenção.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o tema e pontuar os aspectos mais importantes da BRONJ, incluindo suas características clínicas e radiográficas, histórico, patogênese, fatores de risco, tratamento e prevenção. Além disso, serão relatados dois casos clínicos relacionados ao assunto: o primeiro sobre o surgimento de BRONJ após a instalação de implantes e o segundo sobre o manejo de um paciente portador de Mieloma Múltiplo em uso de um potente bisfosfonato intravenoso. Justifica-se a realização deste trabalho pela atualidade e importância do tema.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão de literatura sobre a Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos. Para a pesquisa bibliográfica foi utilizada a base de dados PUBMED, baseada em artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais. Além disso, serão relatados dois casos de pacientes atendidos no Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais no segundo semestre de 2012 e primeiro de 2013.

REVISÃO DE LITERATURA

1 – DEFINIÇÃO

A Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos, também conhecida como *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* (BRONJ) é definida como uma área de osso exposto na região maxilo-facial que não se cicatriza num intervalo de oito semanas, em um indivíduo sendo tratado ou sido exposto a um bisfosfonato, sem histórico de radioterapia na região craniofacial. Está comumente associada a sinais e sintomas como dor, edema, parestesia, infecção, ulceração dos tecidos moles e alterações radiográficas. Tais características fazem com que a BRONJ seja diagnóstico diferencial de algumas outras condições como doença periodontal, osteomielite, sinusite, disfunção temporomandibular, osteorradionecroses, nevralgias, tumores ósseos ou metástases (KHOSLA *et al.*, 2007).

Bisfosfonatos (BP's), antes também chamados de difosfonatos em farmacologia, é uma classe de fármacos antirreabsortivos utilizados para o tratamento de enfermidades que comprometem o tecido ósseo como a osteoporose, a Doença de Paget, Mieloma Múltiplo e no controle de metástases ósseas, principalmente de câncer de mama e próstata (KHOSLA *et al.*, 2007).

2 – HISTÓRICO

Os bisfosfonatos foram primariamente sintetizados em 1865 na Alemanha e utilizados na indústria têxtil, de fertilizantes e também como agentes anticorrosivos, exibindo grande capacidade de inibir a precipitação de carbonato de cálcio. Somente três décadas depois foram introduzidos no tratamento de doenças em humanos, sendo o Etidronato o primeiro a ser sintetizado e utilizado (FLEISCH, 1998).

Na última década, diversos profissionais se depararam com a BRONJ, uma condição clínica até então desconhecida. No entanto, relatos semelhantes já tinham sido feitos na segunda metade do século XIX de uma doença caracterizada por um quadro de necrose incomum dos ossos maxilares em trabalhadores das indústrias que tinham contato direto com fósforo branco: a Necrose Fosforosa dos Maxilares – NFM. A FIG. 01 mostra uma jovem operária de 21 anos submetida a mandibulectomia devido a quadro de NFM em toda a mandíbula.

Jacobsen *et al.* (2012) realizaram uma revisão de literatura traçando comparações entre trabalhos do século XIX com os atuais, no que se diz respeito às duas entidades clínicas. Dois estudos sobre Necrose Fosforosa foram incluídos: o primeiro de Kocher (1879), com 55 pacientes afetados por NFM e o segundo de von Schulthess-Rechberg (1893) com doze pacientes. Um total de 67 pacientes com NFM foram comparados com 110 pacientes afetados por BRONJ e algumas características em comum dos dois grupos foram encontradas: 1) dor severa e osso necrótico exposto afetando tanto mandíbula quanto maxila; 2) mais casos na mandíbula; 3) interferência de fatores de risco locais como infecções e extrações dentárias; 4) fator cumulativo das drogas nos tecidos como fator de risco; 5) estratégias de prevenção e tratamento semelhantes.

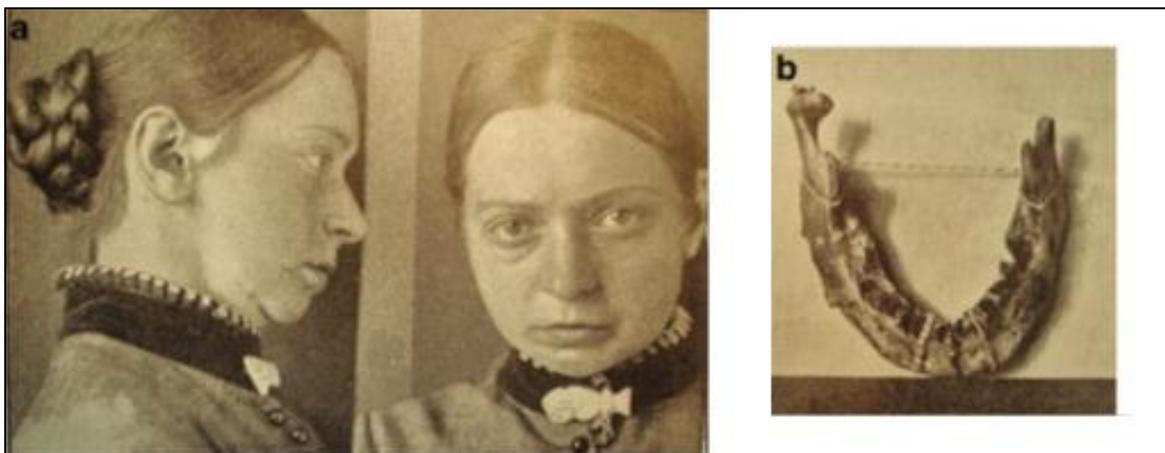


FIGURA 01 – a: Jovem operária de 21 anos submetida a mandibulectomia devido a quadro de NFM em toda a mandíbula. B: Imagem da mandíbula ressecada evidenciando aparência clínica típica de alvéolos sem sinais de remodelação. Fonte: JACOBSEN *et al.*, 2012.

3 – BISFOSFONATOS

3.1 – FARMACOLOGIA, CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS E APRESENTAÇÃO

Quimicamente, são análogos do pirofosfato, compostos por um esqueleto P-C-P (fósforo-carbono-fósforo), conforme mostra a FIG. 02. O nome bisfosfonatos é determinado pelos dois grupos PO_3^{2-} (fosfonato) ligados covalentemente ao carbono. Suas duas cadeias laterais determinam suas propriedades químicas, cinéticas, mecanismo de ação e potência, além de permitir numerosas variações (FLEISCH, 1998).

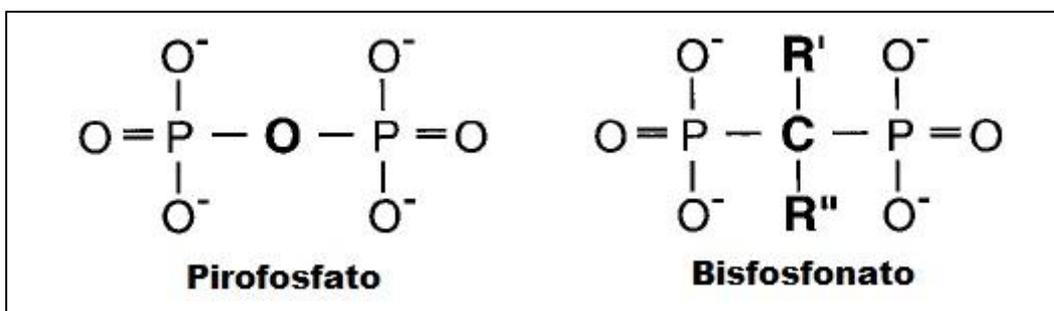


FIGURA 02: Estrutura química do Pirofosfato e Bisfosfonato. Fonte: FLEISCH, 1998

Fleisch *et al.* (1968) realizaram o primeiro estudo sobre as características biológicas dos BP's, tendo como referência estudos anteriores sobre o pirofosfato inorgânico, descrito como um regulador fisiológico do processo de calcificação e descalcificação óssea. No entanto, o pirofosfato tinha poucas aplicações terapêuticas devido sua rápida degradação metabólica, tanto por via oral quanto parenteral. Sendo assim, tornava-se necessária a descoberta de um análogo com características físico-químicas semelhantes que não sofresse com a ação enzimática: os bisfosfonatos.

Segundo Fernandes *et al.*(2005), as propriedades físico-químicas dos bisfosfonatos são bem parecidas, enquanto que sua potência anti-reabsortiva varia em grande escala, como mostra a TAB. 01. O grupo R1 ou R' determina a afinidade dos BP's pelo tecido ósseo, enquanto o grupo R2 ou R'' sua potência e atividade farmacológica. Isso explica as diferentes posologias e aplicações clínicas destes medicamentos.

TABELA 01 – Potência antirreabsortiva dos bisfosfonatos em modelos *in vivo*.

Bisfosfonato	R1	R2	Potência
Clodronato	Cl	Cl	~10
Etidronato	OH	CH ₃	~1
Pamidronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	~100
Alendronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	>100<1000
Ibadronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₄ CH ₃	>1000<10000
Risedronato	OH	CH ₂ -3-piridina	>1000<10000
Zoledronato	OH	CH ₂ -imidazol	>10000

Fonte: FERNANDES *et al.*, 2005

Os bisfosfonatos ainda podem ser divididos em dois grupos de acordo com a composição do grupo R'. O primeiro grupo não contém nitrogênio em suas moléculas, sendo os principais representantes o Etidronato e o Clodronato; o segundo grupo, mais recente, contendo nitrogênio e também chamado de Aminobisfosfonatos, é mais potente e possui melhor seletividade. Os mais utilizados são Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Pamidronato e Zoledronato (BARNI *et al.* 2005 e CAPELARI *et al.* 2010).

As vias de administração podem ser via oral, sendo seus representantes o Alendronato, Ibandronato, Risedronato e Clodronato, com destaque para o primeiro, ou intravenosa, sendo os principais o Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato.

Os bisfosfonatos atualmente registrados no Brasil são: Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Pamidronato, Clodronato e Zoledronato. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS, 2013).

A TAB.02 mostra os principais bisfosfonatos indicados para tratamento e prevenção secundária da osteoporose, sua apresentação e posologia, sendo de grande importância o reconhecimento destas drogas no momento da anamnese dos pacientes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - BRASIL, 2013).

TABELA 02 - Principais bisfosfonatos indicados para tratamento e prevenção secundária da osteoporose.

Medicamento	Apresentação	Posologia
Alendronato de Sódio		
Fosamax® (referência)	70 MG COM CT BL AL / PVC OPC X 4	70mg/semana
Alendronato de Sódio (genérico)	70 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10	70mg/semana
Terost® (similar)	70 MG COM CT BL AL PLAS INC X 4	70mg/semana

Ibandronato de Sódio		
Bonviva® (referência)	150 MG COM REV CT BL AL/AL X 1	150mg/mês
Ibandronato Sódico (genérico)	150 MG COM REV CT BL AL/AL X 1	150mg/mês
Osteoban® (similar)	150 MG COM REV CT BL AL/AL X 1	150mg/mês
Risedronato Sódico		
Actonel® (referência)	35 MG COM REV BL AL/PVC INC X 4	35mg/semana
Risedronato Sódico (genérico)	35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4	35mg/semana
Risedross® (similar)	35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4	35mg/semana
Pamidronato Dissódico		
Fauldpami® (referência)	6 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML	60mg/3meses
Ácido Zoledrônico		
Blaztere® (referência)	4 MG PÓ LIOF INJ IV CT 4 FA VD INC	4mg/6meses
Aclasta® (referência)*	5 MG / 100 ML SOL INJ CT FR PLAS X 100 ML	5mg/ano
Zometa® (referência)	4 MG SOL INJ CT FA PLAS INC X 5 ML	4mg/6meses
Ácido Zoledrônico (genérico)*	4 MG SOL INJ IV CT FA AMP PLAS INC X 5ML	4mg/6meses

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) – 2013.

3.2 – INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Dentre suas principais indicações terapêuticas, destacam-se a utilização no combate à hipercalcemia maligna, metástases ósseas, destacando-se os cânceres de mama e próstata, tratamento de Mieloma Múltiplo (MM), Doença de Paget e osteoporose, sendo todas doenças ósseas.

3.2.1 – *Hipercalemia maligna*

A hipercalemia maligna acontece em cerca de 20% a 30% dos pacientes com câncer em algum momento da doença, sendo bastante comum. Afeta o sistema nervoso central (declínio da capacidade cognitiva, estupor e coma), a função renal (poliúria) e o trato gastrointestinal (anorexia, náuseas e vômitos), o que contribui para a desidratação e agravamento do quadro (FARIAS, 2005).

Uma das formas de hipercalemia associada às malignidades é chamada de hipercalemia osteolítica local (HOL), relacionada a metástases esqueléticas frequentemente osteolíticas de tumores sólidos, como os de mama, próstata e pulmão, o Mieloma Múltiplo, os linfomas e outras malignidades hematológicas. Neste sentido, os bisfosfonatos, com sua propriedade anti-reabsortiva, atuam combatendo a osteólise e estabilizando o quadro. A recomendação é que a terapia seja iniciada assim que for detectada a hipercalemia, preferindo-se a via intravenosa no tratamento. É importante ressaltar que o controle da hipercalemia é importante, pois proporciona tempo para o tratamento antineoplásico agir (FARIAS, 2005).

3.2.2 – *Metástases ósseas*

Segundo Barni *et al.* (2006), as principais complicações de metástases ósseas incluem dor, hipercalemia, fraturas patológicas e compressão da medula espinhal, o que traz grande morbidade aos pacientes e diminui sua qualidade de vida. Sendo assim, a preservação da saúde do esqueleto destes pacientes é muito importante. O tratamento é multidisciplinar, incluindo radioterapia, radiofármacos, cirurgia ortopédica, quimioterapia, terapia hormonal e bisfosfonatos. Dentre eles, os principais utilizados são Clodronato e Ibandronato via oral, e Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato intravenoso.

Dentre as principais enfermidades tratadas, estão os tumores sólidos, incluindo os cânceres da mama, pulmão, próstata e renal. Deste modo, os BP's representam o tratamento de primeira escolha para a prevenção e tratamento de complicações

esqueléticas das metástases ósseas, tendo um papel fundamental no tratamento multidisciplinar desses pacientes. No entanto, deve-se estar alerta quanto aos seus efeitos adversos, incluindo a BRONJ (BARNI *et al.*, 2006).

Dentre alguns relatos de casos de BRONJ, o câncer de mama metastático aparece como o principal tumor sólido envolvido, seguido do câncer de próstata (MARX, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2004; PURCELL e BOYD, 2005; BAGAN *et al.* 2005; RINCÓN *et al.*, 2007; LAZAROVICI *et al.* 2009; VESCOVI *et al.*, 2011 e AGRILLO *et al.*, 2012).

3.2.3 – Mieloma múltiplo

O Mieloma Múltiplo (MM), segundo Paula e Silva *et al.* (2009) é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea. As principais consequências são destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções. Em seu estudo, 101 pacientes com MM foram avaliados quanto às suas manifestações clínicas, sendo que 83,2% deles apresentavam dor óssea e 9,9% fratura patológica. Isso revela a necessidade do controle das complicações ósseas do MM.

Avilés *et al.* (2013), em um estudo controle randomizado de pacientes com Mieloma Múltiplo sintomático não previamente tratados, constataram que a adição de Zolendronato, um potente bisfosfonato, ao protocolo de tratamento melhorou significativamente a progressão da doença. Esse dado confirma a evidencia dos benefícios destas drogas no controle do MM.

Vários trabalhos tem demonstrado que o controle da hipercalcemia no Mieloma Múltiplo é a principal doença óssea associada ao surgimento da BRONJ (MARX, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2004; ELAD *et al.*, 2006 ; RINCÓN *et al.*, 2007, LAZAROVICI *et al.* 2009; VESCOVI *et al.*, 2011 e AGRILLO *et al.*, 2012).

3.2.4 – Doença de Paget

A Doença de Paget é uma enfermidade óssea crônica de etiologia desconhecida caracterizada pela excessiva destruição e formação anormal de tecido ósseo, resultando no enfraquecimento dos ossos afetados. Os principais sintomas são dor, ossos deformados, fraturas e artrite. O tratamento é baseado no uso de agentes antirreabsortivos, como os bisfosfonatos. A Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos no tratamento da Doença de Paget é uma complicação rara, porém deve se ter bastante cautela na sua prevenção e tratamento. (SETON e KRANE, 2007).

3.2.5 – Osteoporose

A osteoporose é uma doença sistêmica, relacionada com a idade, caracterizada por diminuição da densidade óssea e deterioração micro-arquitetural do tecido ósseo, tendo como consequência o aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fratura. (Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2011).

Segundo o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS (2013), a cada ano, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem gastos crescentes com tratamentos de fraturas em pessoas idosas.

Os bisfosfonatos diminuem a reabsorção óssea ao inibir a ação dos osteoclastos maduros bem como o recrutamento de seus precursores, aumentando a densidade óssea. Segundo o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas sobre osteoporose do Ministério da Saúde do Brasil, Alendronato e Risendronato são os bisfosfonatos de primeira escolha, devido à maior evidência de benefícios do seu uso na prevenção de fraturas e à maior comodidade posológica.

4 – MECANISMOS DE AÇÃO DOS BISFOSFONATOS E PATOGÊNESE

Segundo Jung. *et al.* (1973, citado por RODAN e FLEISCH, 1996), os bisfosfonatos, tal como pirofosfato, ligam-se fortemente à superfície óssea, explicando a ação específica no tecido ósseo mineralizado. São depositados onde o osso mineral fica exposto aos fluidos circundantes, justamente onde o osso é formado e reabsorvido e são liberados quando o osso onde estão depositados sofre reabsorção.

Sendo assim, os BP's liberados durante a remodelação óssea podem ser farmacologicamente ativos. Outra característica é que tais compostos são resistentes à hidrólise enzimática, não sendo metabolizados no corpo e excretados inalterados. Certa quantidade de bisfosfonato continua a ser liberada diariamente mesmo depois de 10 anos do início do tratamento, o que revela a longevidade da droga em seres humanos (RODAN e FLEISCH, 1996).

Fisiologicamente, o metabolismo ósseo é caracterizado por duas atividades simultâneas: deposição e reabsorção óssea. São dois processos opostos e seu equilíbrio tem como resultado a renovação da microarquitetura óssea. Na deposição óssea, os osteoblastos sintetizam uma matriz que sofre mineralização. Já, a reabsorção óssea é realizada pelos osteoclastos e consiste na dissolução mineral óssea e catabolismo dos componentes da matriz óssea (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde- BRATS, 2013).

Segundo Rodan e Fleisch (1996), o alvo dos bisfosfonatos são os osteoclastos, sendo as principais células afetadas. As hipóteses de como a reabsorção osteocástica é reduzida são:

- a- Inibição do recrutamento de osteoclastos à superfície óssea;
- b- Inibição da atividade dos osteoclastos sobre a superfície do osso;
- c- Encurtamento do tempo de vida dos osteoclastos;

Allen e Burr (2009) também realizaram um levantamento das possíveis hipóteses da patogênese da osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos, a seguir:

- Osteoclastos são as principais células envolvidas na patogênese da BRONJ;
- Bisfosfonatos inibem a remodelação óssea mediada pelos osteoclastos;
- A taxa de remodelação dos maxilares é mais elevada do que dos ossos longos, sendo a maxila e mandíbula mais afetadas pelos BP's;
- Apesar de ser um evento primariamente do tecido ósseo, sendo o osso o fator central de início da BRONJ, o tecido mole parece estar afetado pelos BP's, interferindo na dificuldade de cicatrização de feridas cirúrgicas ou traumas;
- Bisfosfonatos possivelmente possuem efeito antiangiogênico, levando a alterações vasculares e osteonecrose;
- Infecção é um quadro quase sempre concomitante à BRONJ, sendo que não é um consenso se é um evento primário ou secundário;
- A BRONJ sofre a influência de alguns cofatores: comorbidades (diabetes), hábitos (Fumo), intervenções (extrações dentárias) e medicações concomitantes (corticosteroides).

Antes do surgimento da BRONJ, a osteonecrose dos maxilares, como exemplo a osteorradionecrose, tinha sua fisiopatologia associada a distúrbios vasculares. Sendo assim levantou-se a hipótese de que a osteonecrose associada a BP's era também causada por interrupção do suprimento sanguíneo. A principal hipótese é que os Bisfosfonatos possuem propriedades antiangiogênicas. Isso tem sido bem demonstrado em estudos *in vitro*, porém poucos estudos *in vivo* comprovam tal propriedade. A hipótese é de que a alteração da angiogênese levaria a um defeito na remodelação óssea e também atraso na cicatrização (ALLEN e BURR 2009). Estilo *et al.* (2008) relataram o surgimento de osso necrótico exposto na mandíbula, semelhante à BRONJ, de dois pacientes tratados com Bevacizumab®, sem

histórico do uso de bisfosfonatos. Trata-se de uma medicação que inibe a angiogênese e a progressão de tumores. Tal fato reforça que a osteonecrose pode ser influenciada pela inibição da angiogênese e que os Bisfosfonatos possivelmente possuem essa propriedade.

A hipótese de que a supressão dos osteoclastos é o principal mecanismo de patogênese da BRONJ é reforçada por relatos na literatura de exposições ósseas nos maxilares em indivíduos com condições genéticas que interferem na atividade dos osteoclastos (BATHI e MASUR, 2000; DIMITRAKOPOULOS, MAGAPOULOS e KATAPODI, 2007).

5 – SEGURANÇA DOS BISFOSFONATOS: RISCOS E BENEFÍCIOS

Segundo Agrillo *et al.* (2012) e McClung *et al.* (2013), os bisfosfonatos desempenham importante papel no tratamento de patologias ósseas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Os principais benefícios são a redução da metástase óssea, prevenção de fraturas patológicas e diminuição da dor óssea.

No entanto, diversos efeitos indesejados relacionados ao seu uso têm sido relatados na literatura. A Osteonecrose dos Maxilares é uma complicação severa que pode acarretar grande morbidade aos indivíduos afetados. Um número crescente de casos tem sido relatados na literatura, demonstrando a preocupação da comunidade científica e dos profissionais de saúde com a sua abordagem, prevenção e tratamento (MARX, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2004; ELAD *et al.*, 2006 ; LAZAROVICI *et al.* 2009; VESCOVI *et al.*, 2011 e AGRILLO *et al.*, 2012).

Devido ao aumento do número dos efeitos indesejados, Orozco e Maalouf (2012), realizaram um estudo que discute a segurança do uso de Bisfosfonatos. Além da osteonecrose dos maxilares, o trabalho cita:

- *Fraturas atípicas do fêmur*: publicações recentes apontam um aumento do seu número em pacientes que fazem uso prolongado de bisfosfonatos, desde o início

do seu uso em 1996 no Estados Unidos. Apesar de não ser um fator causal comprovado, uma forte associação é notada.

- *Efeitos adversos no trato gastrointestinal alto*: intolerância de alguns pacientes ao uso via oral dos bisfosfonatos, com desenvolvimento de Esofagite. Redução da frequência de semanal para mensal e mudança da via de administração para EV são alternativas para diminuir estes danos.
- *Câncer de esôfago*: pacientes em uso bisfosfonatos via oral, que desenvolveram esta condição.
- *Fibrilação Atrial*: especula-se em alguns trabalhos, porém sem evidências científicas sólidas, sobre a correlação do uso de bisfosfonatos com essa alteração cardiovascular.
- *Reação de fase aguda*: grande parte dos pacientes apresentam reações agudas transitórias após a infusão de bisfosfonatos endovenosos, com sintomas como febre, calafrios, dor músculo-esquelética difusa, náuseas, fadiga e dor de cabeça.
- *Sintomas oculares*: patologias relacionadas descritas incluem conjuntivite (hiperemia conjuntival) e episclerite (leve irritação, fotofobia, eritema em vasos episclerais) a anomalias mais graves, como a esclerite (dor severa, sensibilidade orbital, eritema na esclera) e uveíte anterior (dor ocular, fotofobia e visão borrada).
- *Dores musculoesqueléticas severas*: sintomas como dores difusas nos ossos, articulações e/ou músculos também já foram notificados em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos.
- *Insuficiência renal*: administração de altas doses de bisfosfonatos induz o aumento dos níveis séricos de creatinina como complicação renal.
- *Hipocalcemia*: o uso de bisfosfonatos pode provocar a diminuição dos níveis séricos de cálcio, devido ao fato de tais drogas interferirem no seu mecanismo compensatório natural.

Dentre tais complicações, a fratura atípica de fêmur tem sido bem relatada na literatura . O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde- BRATS (2013) avaliou a eficácia e segurança do uso dos Bisfosfonatos por longo prazo quando indicados para o tratamento da osteoporose, na redução do risco de fraturas, sobretudo do fêmur e da coluna. Neste trabalho são apontados estudos que associam o uso em longo prazo de bisfosfonatos e a ocorrência de fraturas atípicas

do fêmur. Apesar de incidência baixa, quando comparadas a fraturas associadas à osteoporose naturalmente, aponta a necessidade da cautela na indicação da terapia com tais medicamentos.

Gridelli (2007) realizaram um levantamento de dados clínicos para determinar as implicações do uso de bisfosfonatos em pacientes idosos com câncer. Comparou-se a eficácia e segurança destas drogas e melhora na qualidade de vida destes pacientes. Além de efeitos colaterais como febre, náuseas, diarreia e toxicidade renal, a osteonecrose dos maxilares também foi citada como uma séria complicação.

6 – OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS

6.1 – DIAGNÓSTICO, SINAIS E SINTOMAS

Khosla *et al.* (2007) , na Força tarefa da American Society of Bone and Mineral Research, definiram a Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de bisfosfonatos como uma área de osso exposto na região maxilo-facial que não se cicatriza num intervalo de 8 semanas, em um indivíduo sendo tratado ou sido exposto a um bisfosfonato, sem histórico de radioterapia na região craniofacial. Os principais sinais e sintomas do quadro são dor intensa, edema, parestesia, infecção, ulceração dos tecidos moles, além de alterações radiográficas. As FIG. 03, 04, 05 E 06 ilustram a doença em alguns trabalhos sobre a BRONJ (ABU-ID *et al.*, 2008; LAZAROVICI *et al.* 2009; ALMASAN *et al.* 2011; O'CONNELL, IKEAGWANI e KEAMS, 2012).



FIGURA 03 – Extensa área de exposição de osso necrótico em rebordo alveolar da mandíbula em paciente homem, 72 anos, portador de Mieloma Múltiplo, em longo tratamento com bisfosfonatos IV e orais. Lesão de surgimento espontâneo. Fonte: LAZAROVICI *et al.* 2009.



FIGURA 04 – Aspecto intra-oral de caso de BRONJ na maxila, com presença de osso necrótico exposto, colapso do tecido mole e drenagem purulenta ativa. Fonte: ALMASAN *et al.* 2011.

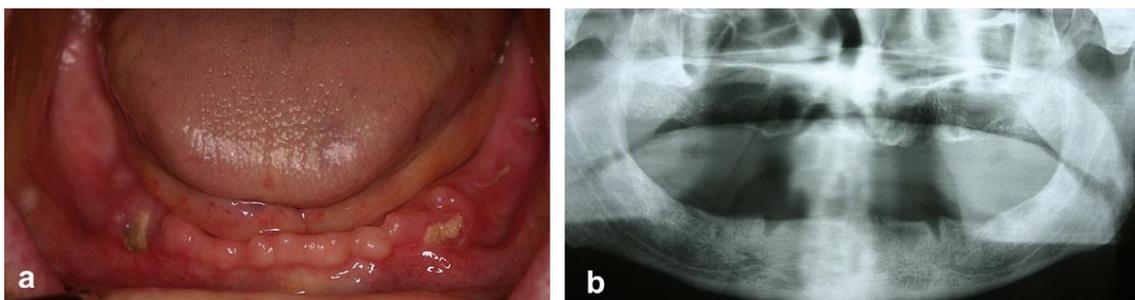


FIGURA 05 – Paciente do sexo feminino, 68 anos, oito meses após terapia com Zoledronato para controle de metástases ósseas de um câncer de pulmão. A – Múltiplas áreas de osso exposto cinco meses após extrações em mandíbula. B – Radiografia panorâmica mostrando tipicamente alvéolos persistentes, sem sinais de formação óssea. Fonte: ABU-ID *et al*, 2008.



FIGURA 06 – Osteonecrose em mandíbula associada ao uso de bisfosfonatos. Extensa área de osso necrótico exposto. Fonte: O'CONNELL, IKEAGWANI e KEAMS, 2012,

Alguns casos de fístulas cutâneas, fístulas oro-antrais, sinusite maxilar e fraturas patológicas também foram relatados (MARX *et al.* 2005; RUGGIERO *et al.*, 2006; RINCÓN *et al.*, 2007). A FIG. 07 mostra um caso de BRONJ em paciente do sexo feminino, com comprometimento cutâneo significativo, exposição óssea e da placa de reconstrução em titânio, associada à infecção secundária.



FIGURA 07 – Comprometimento cutâneo significativo com exposição óssea e da placa de reconstrução em titânio, associada à infecção secundária. Fonte: MARX *et al.* 2005.

Ruggiero *et al.* (2006), realizaram um importante trabalho e classificaram as BRONJ de acordo com seu estágio clínico:

- *Estágio 1:* A doença é caracterizada por osso exposto assintomático, sem qualquer evidência de inflamação dos tecidos moles adjacentes ou infecção.
- *Estágio 2:* A doença caracterizada por osso exposto com dor associada e tecidos moles adjacentes com sinais de reação inflamatória e infecção.
- *Estágio 3:* A doença caracteriza-se por exposição óssea com dor associada, infecção de difícil resolução com antibiótico oral ou intravenosa. Está associada a presença de fístula cutânea extra-oral, osteólise estendendo-se à cortical externa e/ou uma fratura patológica.

6.2 – ASPECTOS RADIOGRÁFICOS E HISTOPATOLÓGICOS

Aspectos radiográficos são uma parte essencial da avaliação clínica do paciente com BRONJ, sendo exames complementares para o diagnóstico e monitoramento da progressão da doença. Os achados não são específicos e são encontrados em outras condições, tais como a osteomielite, osteorradionecroses e metástases de câncer. Os principais podem incluir osteólise, esclerose óssea e fracasso de remodelação pós-cirúrgica (ARCE *et al.* 2009). As FIG. 08 e 09 mostram radiografias panorâmicas de pacientes com BRONJ e seus aspectos radiográficos (RUGGIERO *et al.* 2004 e LAZAROVICI *et al.* 2009).



FIGURA 08 – Radiografia panorâmica de paciente recebendo Pamidronato submetido a exodontias em região posterior de mandíbula lado esquerdo, evidenciando a não cicatrização da área. Fonte: RUGGIERO *et al.* 2004.



FIGURA 09 – Paciente sexo feminino, 60 anos, em uso de Alendronato para tratamento de osteoporose por cinco anos, submetida a instalação de implantes em ambos os lados da mandíbula . Radiografia panorâmica mostra defeito ósseo extenso do lado esquerdo após perda dos implantes. Fonte: LAZAROVICI *et al.* 2009

Além de radiografias convencionais, Popovic e Kocar (2010), destacaram a utilidade de Tomografia Computadorizada (TC) devido sua capacidade de caracterizar a extensão das lesões e detectar o envolvimento cortical e da Ressonância Magnética para aqueles com alterações dos tecidos moles e também tecidos duros. A FIG. 10 mostra uma Tomografia computadorizada de um caso de BRONJ em mandíbula evidenciando áreas de destruição óssea e sequestro ósseo (RUGGIERO *et al.* 2004).



FIGURA 10 – Tomografia computadorizada (corte axial) de mandíbula afetada por BRONJ mostrando áreas de destruição e sequestro ósseo. Fonte: RUGGIERO *et al.* 2004.

Microscopicamente, a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos consiste em osso necrótico com restos bacterianos associados e tecido de granulação (RUGGIERO *et al.* 2004; ELAD *et al.* 2006). *Actinomyces* foi o microorganismo identificado no exame histopatológico na maioria dos casos apresentados na literatura (RUGGIERO *et al.* 2004; LAZAROVICI *et al.* 2009). No entanto, o papel real deste patógeno na patogênese da BRONJ, não está bem esclarecido. As FIG. 11 e 12 mostram cortes histológicos de osso necrótico de casos de BRONJ, com a presença de colônias de *Actinomyces* (MARX *et al.* 2005 e MARX, CILLO e ULLOA, 2007).

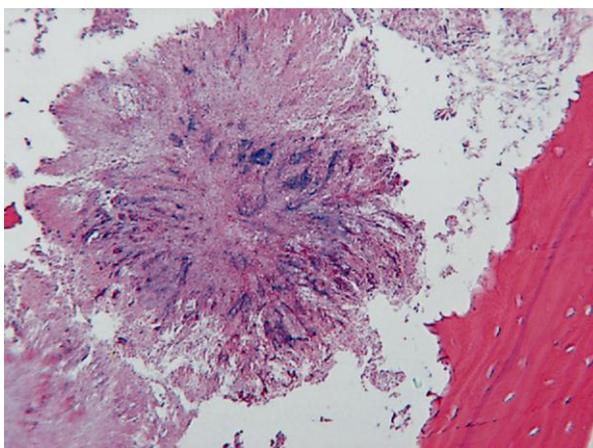


FIGURA 11 – Colônia de *Actinomyces* e osso necrótico obtida de paciente com BRONJ por bisfosfonato oral. (Coloração Hematoxilina e Eosina). Fonte: MARX, CILLO e ULLOA, 2007.

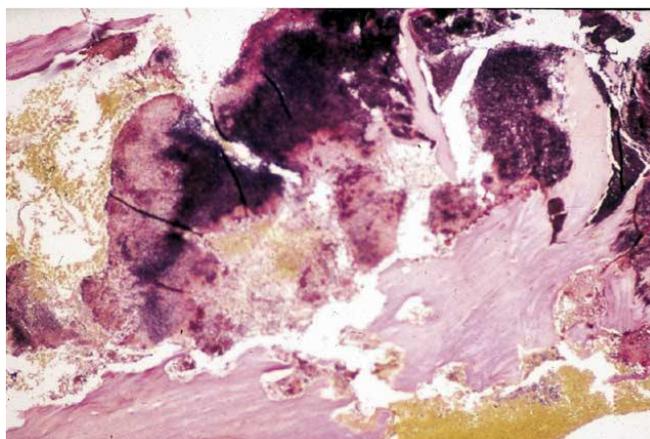


FIGURA 12 – Colônias de *Actinomyces* encontradas na interface do osso necrótico da BRONJ. Fonte: MARX *et al.* 2005.

6.3 – EPIDEMIOLOGIA

Entre os trabalhos publicados sobre BRONJ, poucos são sobre sua incidência e prevalência. Além disso, as variações nos índices encontrados provavelmente são devido a diferentes desenhos de estudo, regimes distintos de BP's e variações genéticas dos indivíduos, além de seus cuidados com a saúde bucal (THUMBIGERE-MATH, 2012).

Em relação aos bisfosfonatos de uso intravenoso, a frequência de pacientes afetados varia entre 0,72% - 18,6% nos trabalhos. Hoff *et al.* (2008) analisaram 4019 pacientes tratados com BP's intravenosos e encontraram uma frequência de 0,72% de casos de BRONJ, sendo maior frequência de pacientes com Mieloma Múltiplo ou câncer de mama, tratados com potentes BP's, sobretudo o Zolendronato. Em um estudo de Vahtsevanos *et al.*(2009), 80 de 1621 indivíduos tratados com BP's intravenosos desenvolveram BRONJ, o que significa 4,9%. Destes, 46 sofriam de Mieloma Múltiplo, 32 de câncer de mama e apenas 02 de câncer de próstata. Thumbigere-Math *et al.*(2012) encontraram a frequência de 3.1% entre 576 pacientes tratados com BP's intravenosos, também com maior frequência para pacientes com Mieloma Múltiplo, seguidos de câncer de mama e próstata. No entanto, Walter *et al.*(2008) relataram a incidência alta de 18,6%, mas avaliaram somente 43 pacientes com câncer de próstata tratados com Zoledronato, um potente bisfosfonato.

A incidência da BRONJ em pacientes em uso de bisfosfonatos orais é menos documentada, já que menos casos estão descritos na literatura. Estima-se que varie em torno de 0,03 a 4,3% (MERCER *et al.*, 2013). Fellows *et al.*(2011) realizaram um levantamento de 572.606 membros de planos de saúde americano para determinar a incidência de osteonecrose dos maxilares nesta população. Foram identificados somente 23 casos, sendo apenas 06 expostos a bisfosfonatos orais. Além disso, somente estes 06 indivíduos desenvolveram BRONJ, num universo de 21.163 usuários dessas drogas.

6.4 – FATORES DE RISCO

Khosla *et al.* (2007), na Força Tarefa da American Society of Bone and Mineral Research, um grupo multidisciplinar de especialistas revisou todos os dados publicados pertinentes sobre a BRONJ. Este trabalho identificou os fatores de risco para o seu desenvolvimento, que incluem: história de exposição a bisfosfonatos, sua via de administração e tempo de uso, idade, gênero, condições médicas (comorbidades, malignidade), medicações concomitantes (estrogênio, corticóides), e fatores de risco locais, como higiene dental deficiente, trauma e doença periodontal.

Ruggiero *et al.* (2006) afirmaram que o tipo de bisfosfonatos e via de administração influenciam no desenvolvimento da BRONJ. Os Bp's intravenosos mais potentes, sobretudo o Zolendronato e Pamidronato, aparecem como principal associação à osteonecrose. Esse dado é confirmado por vários trabalhos na literatura (RUGGIERO *et al.*2004; MARX *et al.*2005; ELAD *et al.* 2006; MAVROKOKKI *et al.*2007; ABU-ID *et al.*2008; LAZAROVICI *et al.*2009; ALMASAN *et al.*2011; VESCOVI *et al.*2011; AGRILLO *et al.*2012). A FIG. 13 mostra a progressão da doença em uma paciente tratada com altas doses de Pamidronato e Zoledronato (WATTERS *et al.*, 2013).

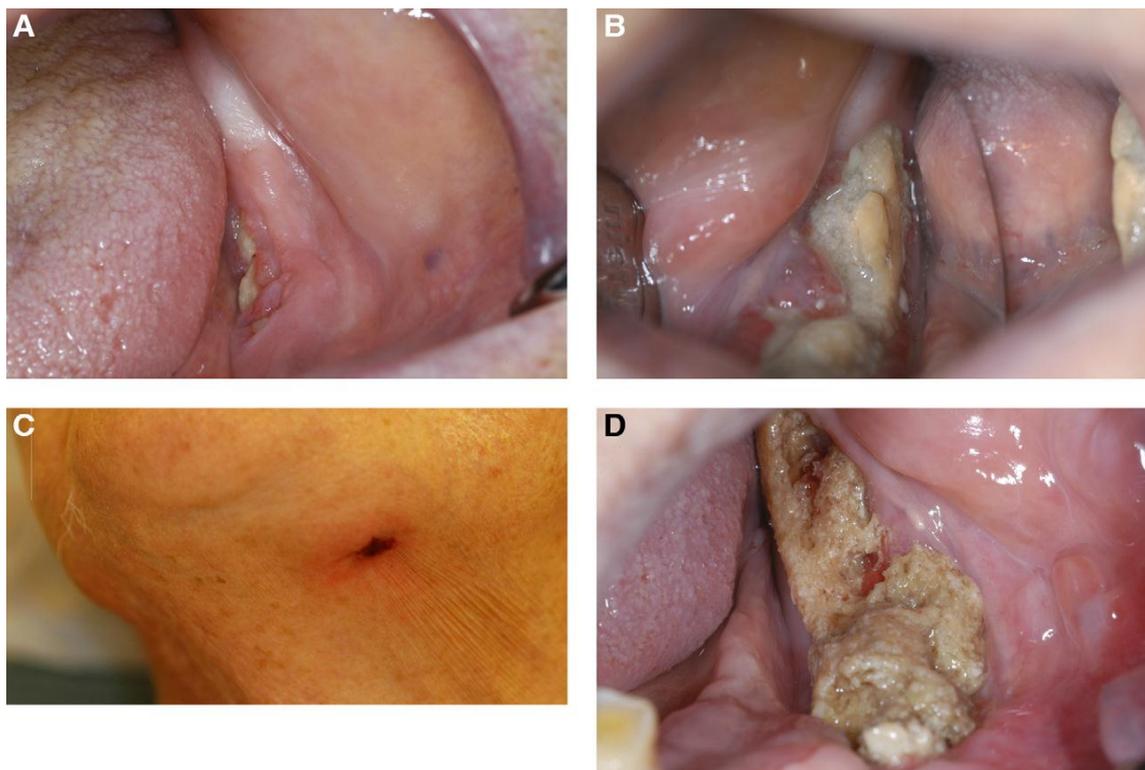


FIGURA 13 – Acompanhamento clínico de paciente do sexo feminino, 76 anos, diagnosticada com Mieloma Múltiplo, tratada com quatro doses de Pamidronato e 27 doses de Zoledronato. **A** – Primeira visita: área de osso exposto na região lingual posterior de mandíbula, relacionada a trauma de prótese. **B** – Acompanhamento de 13 meses: aumento significativo da área de osso exposto acompanhado de secreção purulenta. **C** – Acompanhamento de 25 meses: paciente apresentando fistula ativa extra-oral. **D** – Área de osso exposto em progressão. Fonte: Watters *et al.*,2013

O tempo de uso dos BP's também aparece como fator de risco. Segundo Ruggiero *et al.* (2006), regimes prolongados da droga aumentam o risco do desenvolvimento da osteonecrose. Marx *et al.* (2005) constataram que a duração média de tempo de uso da droga e surgimento da osteonecrose foi de 9,4 meses para Ácido Zoledrônico, 14,1 meses para o Pamidronato, e 36 meses para Alendronato. Mavrokokki *et al.* (2007) relataram uma duração média de 15 meses para o Ácido Zoledrônico, Pamidronato em 35 meses e 30 meses para o Alendronato. No trabalho de Lazarovici *et al.*(2009) a duração média do tratamento foi de 27 meses para o Ácido Zoledrônico, 48 meses para o Pamidronato e 67 meses de Alendronato.

Em relação à idade e gênero, a BRONJ é uma doença que afeta mais mulheres do que homens, e a média de idade varia de 60 a 67 anos de idade (RUGGIERO *et al.*2004; MARX *et al.*2005; ELAD *et al.* 2006; MAVROKOKKI *et al.*2007; ABU-ID *et al.*2008; LAZAROVICI *et al.*2009; ALMASAN *et al.*2011; VESCOVI *et al.*2011; AGRILLO *et al.*2012).

A mandíbula é mais afetada do que a maxila, sobretudo na região posterior (RUGGIERO *et al.*2004; MARX *et al.*2005; ELAD *et al.* 2006; MAVROKOKKI *et al.*2007; ABU-ID *et al.*2008; LAZAROVICI *et al.*2009; ALMASAN *et al.*2011; VESCOVI *et al.*2011; AGRILLO *et al.*2012). Segundo Ruggiero *et al.* (2006) e Migliorati *et al.* (2005) a osteonecrose por bisfosfonatos acomete predominantemente os maxilares devido a algumas características peculiares: os BP's se depositam preferencialmente em ossos com taxas altas de *turnover* ósseo, como é o caso da mandíbula e maxila; os maxilares sofrem diariamente microdanos estruturais que não são reparados, pois estão expostos a eventos como traumas e exodontias, além do próprio esforço mastigatório.

Outros fatores importantes no desenvolvimento da BRONJ parecem ser a presença de fatores de risco locais e histórico de procedimentos dentoalveolares previamente ao surgimento da osteonecrose. Segundo Ruggiero *et al.* (2009), defeitos anatômicos locais, tais como tórus lingual ou palatino, linha milohiódea e áreas com mucosa sobrejacentes a proeminências ósseas representam alguns desses fatores locais. A FIG. 14 mostra área de osso exposto de surgimento espontâneo na linha oblíqua interna da mandíbula (MARX, CILLO e ULLOA, 2007).



FIGURA 14 – Exposição óssea espontânea na linha oblíqua interna da mandíbula em região de molares após uso de Fosamax (Alendronato) por 4,9 anos. Fonte: MARX, CILLO e ULLOA, 2007.

Apesar de vários casos que se desenvolvem espontaneamente, condições de saúde bucal como periodontite e próteses desadaptadas são apontadas como fatores de risco da doença. Além disso, procedimentos cirúrgicos, sobretudo exodontias, também estão relacionados ao surgimento das BRONJ (FIG. 15).



FIGURA 15 – Área de osso necrótico exposto em região anterior de mandíbula sem sinais de cicatrização pós-exodontias. Fonte: RUGGIERO *et al.* 2006

A TAB. 03 mostra um quadro comparativo de alguns dos principais trabalhos na literatura sobre os fatores precipitantes para o surgimento da osteonecrose.

TABELA 03 – Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos e fatores precipitantes.

Autor	n	Osteonecrose – Evento espontâneo	Osteonecrose com fator precipitante	
			Exodontia / Procedimentos cirúrgicos	Outros
Ruggiero <i>et al.</i> (2004)	63	09 (14%)	56 (86%)	-
Marx <i>et al.</i> (2005)	119	30 (25,2%)	56 (45,9%) <ul style="list-style-type: none"> 45 (37.8%) - Exodontia 5 (11.2%) - Cirurgia periodontal 4 (3.4%) - Fixação de implantes 1 (0.8%) - Apicetomia 	34 (28.6%) - Doença periodontal
Elad <i>et al.</i> (2006)	57 (Informações disponíveis para 55 casos)	10 (18%)	45 (79%)	-
Mavrokokki <i>et al.</i> (2007)	158 (Informações disponíveis para 112 casos)	23 (21%)	82(73%)	06(5%) – Próteses 01(1%) – Fratura de mandíbula
Abu-Id <i>et al.</i> (2008)	78	36(46.2%)	42 (53.8%)	-
Lazarovici <i>et al.</i> (2009)	101 (Informações disponíveis para 94 casos)	40 (43%)	47 (50%) <ul style="list-style-type: none"> 37 - Exodontia 9 - Fixação de implantes 1 - Exodontia +Implante 	01 (1%) - Ressecção do septo nasal
		06 (6%) – Espontâneo e pós-exodontia em sítios diferentes		
Vescovi <i>et al.</i> (2011)	151	44 (29,14%)	100 (66.3%) <ul style="list-style-type: none"> 93 (61.6%) - Exodontia 07 (4.7%) - Fixação de Implantes 	07 (4.7%) – Prótese
Vescovi <i>et al.</i> (2011)	567	180 (31.74%)	362 (63.84%) <ul style="list-style-type: none"> 361 (63.66%) -Exodontia 01 (0.17%) - Fixação de Implantes 	21 (10.2%) – Prótese 04 (2%) – Doença periodontal
Agrillo <i>et al.</i> (2012)	131	36 (27,5%)	70 (53.5%)	25 (19%)
Mercer <i>et al.</i> (2013)	109 7 (6.4%) - Etiologia desconhecida	37 (33.9%)	56 (51.4%)	9 (8.3%) - - Prótese

6.4.1 – EXODONTIA e BRONJ

Apesar da associação entre extrações dentárias e o surgimento da BRONJ, alguns trabalhos mostram que o procedimento pode ser seguro. Mozzati, Arata e Gallesio (2013) desenvolveram um trabalho que teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia de duas técnicas cirúrgicas para extrações dentárias em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos via oral para tratamento de osteoporose. Neste estudo, 700 indivíduos (23 homens e 677 mulheres) foram incluídos, estando todos em uso de bisfosfonatos, sem histórico de irradiação da região maxilofacial e com dentes condenados à exodontia. Todos faziam uso de Alendronato. Foram divididos em dois grupos por um programa de computador randomizado: 344 indivíduos foram tratados com cirurgia delicada e fechamento com primeira intenção (Protocolo A) e os outros 366 foram tratados com extração atraumática e fechamento por segunda intenção (Protocolo B). Um total de 1480 extrações foram necessárias: 864 em mandíbula e 616 em maxila. Uma sessão de profilaxia realizada por um profissional foi realizada em todos os pacientes uma semana antes da cirurgia e em todos foi administrado antibiótico Amoxicilina e Acido Clavulânico por seis dias, sendo iniciado na noite anterior do procedimento. Os pacientes foram acompanhados nos períodos de 3, 7 e 14 dias de pós-operatório, quando as suturas foram removidas. Após isso, seguiram sendo reavaliados após 21, 30, 60 e 90 dias, e depois de 12 a 72 meses. Controles radiográficos e sessões de higiene oral também eram realizados num intervalo de 06 meses, sendo sempre avaliados quanto a sinais de osteonecrose. Os resultados encontrados foram 100% de sucesso, não tendo sido observado nenhum caso de osteonecrose dos maxilares nas 1480 extrações realizadas, o que encoraja a realização de procedimentos de extração dentária adotando ambos os protocolos.

Em 2011, os mesmos autores encontraram a mesma taxa de sucesso. Um total de 1000 extrações foram realizadas em 500 pacientes em uso de bisfosfonatos orais e nenhum caso de BRONJ foi detectado (MOZZATI, ARATA e GALLESIO, 2011).

6.5 – MARCADORES ÓSSEOS

Não é um consenso na literatura, mas têm-se buscado definir fatores predictivos e de prognóstico da BRONJ. Dentre eles, estão aqueles que relacionam os níveis séricos de marcadores do *turnover* ósseo com o desenvolvimento da osteonecrose. O principal é o *C-terminal telopeptide of collagen I* (CTX). Durante a reabsorção óssea, o colágeno dominante tipo I é degradado, liberando o telopeptídeo. Níveis altos de CTX são encontrados em pacientes com turnover ósseo aumentado (MARX *et al.*, 2007).

Marx, Cillo e Ulloa (2007) realizaram um estudo retrospectivo de 30 pacientes com BRONJ em uso de BP's orais e determinaram o risco de acordo com os valores de CTX. Níveis inferiores a 100 pg/mL representam um elevado risco de desenvolver osteonecrose. Valores do CTX de 100 a 150 pg / mL representam risco moderado e valores de CTX superiores a 150 pg / mL representam um risco mínimo.

Kunchur *et al.* (2009) avaliaram os valores do CTX em 348 pacientes em uso de bisfosfonatos, sendo 222 que seriam submetidos a exodontias . Apenas um paciente destes desenvolveu osteonecrose e o valor do seu CTX foi de 126 pg / mL. Os autores concluíram que o teste de CTX não é predictivo do desenvolvimento da osteonecrose em um paciente individual, mas pode identificar aqueles que na "zona de risco". Salientou ainda que o valor de segurança é acima de 200 pg / mL, maior que o valor encontrado por Marx *et al.* (2007) e que pacientes em uso de BP's intravenosos apresentam valores menores de CTX.

Lazarovici *et al.* (2010) investigaram o valor predictivo dos níveis séricos de marcadores ósseos no desenvolvimento de BRONJ, em pacientes tratados com bisfosfonatos, submetidos a procedimentos cirúrgicos dento-alveolares. Setenta e oito pacientes, 51 tratados com BP's orais e 27 com BP's intravenosos, com necessidade de intervenções cirúrgicas orais foram incluídos no estudo. Nestes, foram retiradas amostras de sangue pré-operatórias para avaliar 03 marcadores: *C-terminal telopeptide of collagen I* (CTX), fosfatase alcalina do osso e hormônio paratireóide. Dezoito pacientes (23%) desenvolveram BRONJ: 4 fazendo uso de

BPs orais (7,8% no seu total) e 14 de BPs endovenosos (51,8% no seu total). Os níveis de CTX foram avaliados em 74 pacientes. Dentre eles, 59 possuíam valor do CTX maior que 150pg/ml e nove (15,3%) desenvolveram BRONJ. Os outros 15 pacientes possuíam valor do CTX abaixo de 150pg/m e 08 (53,3%) deles desenvolveram a doença. Os autores concluíram que apesar de não ser um fator predictivo definitivo da BRONJ, os níveis séricos de CTX são uma importante ferramenta em determinar o seu risco.

No entanto, os valores de marcadores ósseos como CTX podem ser influenciados por diferenças individuais, incluindo sexo, idade, consumo de álcool, tabagismo, ovulação, medicamentos (ex. corticosteróides), doenças (ex. diabetes), e exercícios. O'Connell, Ikeagwani e Kearns (2012), em um acompanhamento de 23 pacientes em uso de bisfosfonatos submetidos a cirurgias orais concluíram que o teste CTX não foi predictivo para a desenvolvimento de BRONJ após procedimentos cirúrgicos. Flichy-Fernández *et al.* (2011) em um estudo com 50 pacientes que receberiam implantes osseointegráveis, não observaram relação entre a dose de BP's orais administrada e níveis séricos de CTX e concluíram que a suspensão da medicação não influenciou nos níveis de CTX.

6.6 – DRUG HOLIDAY

McClung *et al.* (2013) relataram que devido aos efeitos adversos, um aspecto importante da terapia com bisfosfonatos é a interrupção do seu uso em pacientes que fazem uso em longo prazo destas drogas, chamado de “*Drug Holiday*”. Apesar de ainda não ser um consenso na literatura, alguns estudos sugerem que os efeitos positivos permanecem por tempo indeterminado naqueles pacientes expostos à droga num período de 3 a 5 anos. Sendo assim, a suspensão temporária da terapia deve ser avaliada individualmente, de acordo com o risco de fraturas.

A interrupção do uso dos BP's em pacientes por um período de tempo prolongado varia também de acordo com o tipo de droga, sua potência e afinidade ao osso. *Drug Holiday* para Zoledronato pode ser considerada após 3 anos, para o

Alendronato após 5 anos, Risedronato após 5 anos, enquanto ainda não há dados disponíveis para outros bisfosfonatos. A duração da interrupção varia de acordo com cada paciente. Se o risco de fraturas é baixo, pode ser contínua, com monitoramento anual. Se for um risco moderado a elevado de fraturas, o período pode variar de 2-5 anos dependendo das características da droga utilizada e das condições do paciente. O monitoramento é feito por meio de marcadores ósseos (RO e COOPER, 2013).

Por fim, não se sabe se a interrupção do uso de BP's pode prevenir o surgimento da BRONJ ou auxiliar no tratamento de casos já instalados. A questão é que se permanecem os benefícios, também continuam os riscos. Segundo Ruggiero *et al.* (2004), cinco dos 63 pacientes com BRONJ tiveram necrose óssea persistente apesar de ser removida terapia com bisfosfonatos por seus oncologistas e um deles até desenvolveu uma nova área de osso exposto. A cessação tratamento com BP's não teve um grande impacto sobre a progressão do processo. Watters *et al.* (2013) também não encontrou diferenças estatísticas no curso da doença entre os 52 pacientes que interromperam o uso de bisfosfonatos IV e os 37 indivíduos que continuaram o tratamento.

Marx, Cillo e Ulloa (2007) recomendam *Drug Holiday* de 04 a 06 meses antes de procedimentos cirúrgicos. Seu estudo encontrou um aumento dos níveis séricos de marcador de turnover ósseo CTX após a suspensão da droga, aumentando a segurança do procedimento. Além disso, apresentou casos que foram resolvidos sem cirurgia, após a interrupção do uso de BP's e tratamento conservador (FIG. 16).

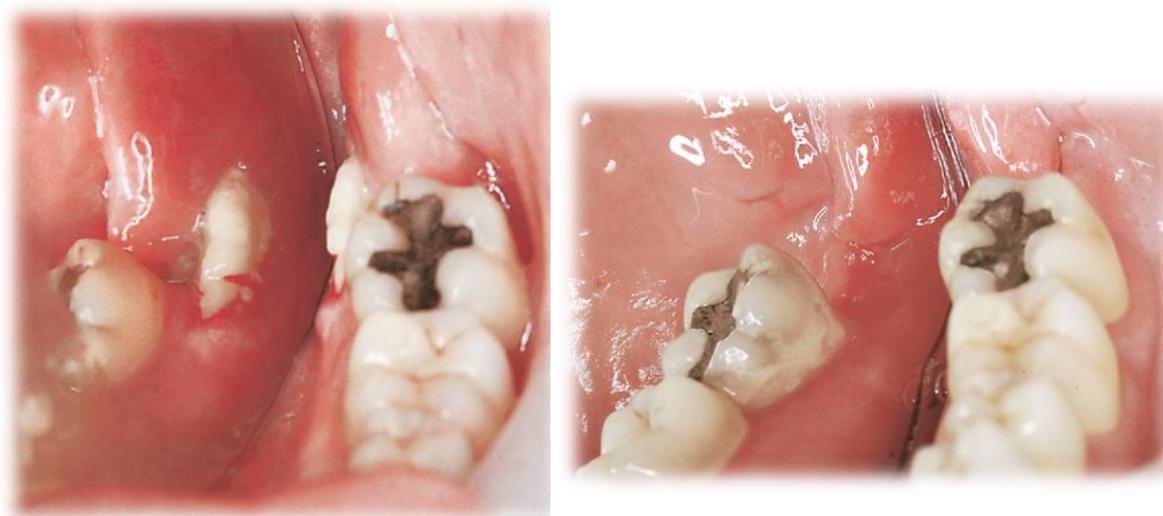


FIGURA 16 – **A** – Exposição de osso necrótico espontânea após uso por 5 anos de Fosamax (Alendronato). **B** – Cicatrização completa da área sem intervenção cirúrgica após 06 meses de *drug Holiday*. Fonte: MARX, CILLO e ULLOA, 2007

6.7 – TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Por tratar-se de uma condição relativamente nova, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências. Os tratamentos instituídos variam de acordo com a experiência e resultados de cada profissional ou instituição.

Ruggiero *et al.*(2009) formularam um recomendação da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) sobre as estratégias de tratamento da BRONJ de acordo com o estágio da doença (TAB.04).

TABELA 04 – Estágios da BRONJ e estratégias de tratamento.

Estágio da BRONJ	Descrição	Estratégias de tratamento
Pacientes em risco	Nenhum sinal de exposição de osso necrótico em pacientes em tratamento com bisfosfonatos orais ou IV.	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum tratamento indicado; • Orientações aos pacientes.
Estágio 0	Sem evidências de osso necrótico exposto, porém com sinais e sintomas inespecíficos.	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento sistêmico, com uso de analgésicos e antibióticos.
Estágio 1	Presença de osso necrótico exposto em pacientes assintomáticos, sem sinais de infecção.	<ul style="list-style-type: none"> • Enxaguatório bucal antisséptico ; • Acompanhamento clínico periódico; • Orientações aos pacientes e revisão de indicações para a terapia contínua com bisfosfonatos.
Estágio 2	Presença de osso necrótico exposto com infecção associada, evidenciada por eritema, dor na região, com ou sem drenagem purulenta.	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento sintomático com antibióticos orais; • Enxaguatório bucal antisséptico ; • Controle da dor; • Debridamento superficial para diminuir a irritação dos tecidos.
Estágio 3	Presença de osso necrótico exposto com infecção associada, além de um ou mais dos seguintes quadros: envolvimento que se estende além do osso alveolar, (borda inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar e zigoma) resultando em fratura patológica, fístulas extra-oral, oral-antral ou comunicação nasal.	<ul style="list-style-type: none"> • Enxaguatório bucal antisséptico ; • Antibioticoterapia e controle da dor; • Debridamento cirúrgico / ressecção.

A TAB. 05 mostra as modalidades de tratamento, conservador ou cirúrgico, adotadas em alguns dos principais trabalhos publicados na literatura.

TABELA 05 – Modalidades de tratamento

Autor	n	Conservador (Não cirúrgico)	Tratamento cirúrgico		Antibioticoterapia
			Procedimentos cirúrgicos menores (debridamento, acerto ósseo, sequestrectomia)	Cirurgia radical (ressecção em bloco)	
Ruggiero <i>et al.</i> (2004)	63	02	45	16	Não informado
Elad <i>et al.</i> (2006)	57 (Informações disponíveis para 55 casos)	18	32	2	X
Mavrokokki <i>et al.</i> (2007)	158 (82 com dados)	22	32	28	Não informado
Abu-Id <i>et al.</i> (2008)	78	11	47	22	X
Lazarovici <i>et al.</i> (2009)	101	76	23	2	X
Almășan <i>et al.</i> (2011)	52	-	48	04	X
Vescovi <i>et al.</i> (2011)	151 (139 sítios tratados)	60	79	-	X
Agrillo <i>et al.</i> (2012)	131	-	131	-	X

O tratamento conservador é baseado na não intervenção cirúrgica e tratamento medicamentoso com protocolos de antibioticoterapia e uso de colutórios a base de Gluconato de Clorexidina 0,12%. Para Marx *et al.* (2005), procedimentos cirúrgicos com remoção do osso podem enfraquecer ainda mais a estrutura óssea. Além disso, todo o osso está afetado e não há uma margem entre osso sadio e doente. Portanto, a não ser arredondamento de projeções ósseas que traumatizem os tecidos moles, cirurgia de debridamento não é recomendada. Tais procedimentos podem ser utilizados em casos refratários e sintomas contínuos. Elad *et al.* (2006) também

obtiveram melhores resultados com tratamento conservador e Lazarovici *et al.* (2009) modificaram sua modalidade de tratamento de cirúrgico para conservador devido a melhores resultados.

O tratamento cirúrgico é dividido em procedimentos cirúrgicos menores (debridamento, acerto ósseo, sequestrectomia) e cirurgias radicais (ressecções em bloco). Ruggiero *et al.*(2004) trataram quase que a totalidade dos seus pacientes com cirurgia: dos 63 casos, foram um total de 45 sequestrectomias, 16 cirurgias para ressecção segmentar e apenas 02 abordagens conservadoras. Abu-Id *et al.* (2008), em 78 pacientes com BRONJ, onze receberam tratamento conservador , 47 cirurgias menores e 22 casos com intervenção cirúrgica radical para ressecção e instalação de placas de reconstrução em titânio. Uma taxa de sucesso de 55,1% foi alcançada nestes pacientes. Mavrokokki *et al.* (2007) , Almasan *et al.* (2011) e Agrillo *et al.*(2012) também optaram por tratamentos cirúrgicos. A FIG. 17 mostra radiografia panorâmica de resolução de BRONJ por ressecção em bloco e fixação de placa de reconstrução em titânio (MARX, CILLO e ULLOA, 2007).



FIGURA 17 – Resolução de BRONJ por bisfosfonato oral após ressecção em bloco e fixação de placa de reconstrução em titânio. Fonte: MARX, CILLO e ULLOA, 2007.

Vescovi *et al.* (2011) obtiveram melhores resultados com tratamento cirúrgico em comparação com tratamento conservador na condução de 151 casos.

Graziani *et al.* (2012), realizaram um estudo retrospectivo de 347 pacientes com diagnóstico de BRONJ tratados cirurgicamente. Destes, cerca de 90% eram sintomáticos e foram tratados devido a condições de malignidade com bisfosfonatos intravenosos. A melhora do quadro foi observada em 49% dos casos tratados com debridamento local e 68% dos casos tratados com a cirurgia de ressecção.

A TAB. 05 também mostra o uso amplo de antibióticos tanto em tratamentos conservador ou cirúrgico das BRONJ. O tipo, dosagem e tempo de uso variam em cada trabalho, de acordo com suas experiências clínicas e severidade das lesões. A maioria dos estudos utilizou antibióticos do grupo das Penicilinas, com destaque para Amoxicilina (MARX *et al.*2005; LAZAROVICI *et al.*2009; VESCOVI *et al.*2011). Abu-Id *et al.* (2008) e Almasan *et al.* (2011) optaram pela Clindamicina como antibiótico de primeira escolha.

Apesar da melhor opção de tratamento não ser um consenso entre os autores, a prevenção é apontada como a melhor estratégia. O emprego de critérios de avaliação odontológica minuciosa semelhante àqueles aplicados a pacientes candidatos à radioterapia de cabeça e pescoço seria de grande importância, devido a relação entre fatores de risco locais e o surgimento da BRONJ (MARX *et al.*, 2005).

Deste modo, todos os profissionais de saúde envolvidos com o uso de bisfosfonatos desempenham importante papel na prevenção e manejo multidisciplinar da BRONJ. Médicos devem conhecer o risco benefício do uso de tais drogas, seus efeitos colaterais e terapias alternativas. O cirurgião-dentista deve ter conhecimento de que seus procedimentos podem desencadear a BRONJ e ter cautela no tratamento de pacientes que fazem uso de BP's. O cirurgião bucomaxilofacial deve saber diagnosticar e conduzir o tratamento de pacientes com BRONJ (KHOSLA *et al.*, 2007).

Bonacina *et al.*(2011), avaliaram 282 pacientes que receberiam tratamento com Zolendronato e os dividiu em dois grupos: Grupo 01 – indivíduos que nunca tinham sido tratados com BP's e Grupo 2 – indivíduos que já tinham sido tratados com

BP's. Todos os pacientes foram examinados quanto as condição de saúde bucal e tratados para remover os fatores de risco dentais. No Grupo 02, 4,6% dos pacientes apresentaram histórico prévio de BRONJ e 10,8% desenvolveram novo quadro durante o acompanhamento durante 18 meses. Nenhum dos pacientes do Grupo 01 teve osteonecrose dos maxilares.

7 – RELATOS DE CASOS

A primeira publicação em revista de Cirurgia Oral e Bucomaxilofacial de complicações nos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos foi feito por Starck e Epker (1995), devido à falha de implantes dentários em um paciente fazendo uso de bisfosfonatos para tratamento de osteoporose. O relato descreve o caso de uma paciente, gênero feminino, 75 anos de idade, submetida à instalação de cinco implantes em mandíbula. Ocorreu uma cicatrização ideal e a mesma foi reabilitada com uma prótese fixa implanto-suportada. A paciente passou por controles clínicos e radiográficos e 9 meses após o ultimo controle, queixou-se de dor em mandíbula. Ao exame radiográfico, notou-se radiolucidez em volta de cada implante, diferente de qualquer relato na literatura. A paciente foi questionada e revelou ter iniciado o uso de Etidronato dissódico (Didronel), um bisfosfonato para controle da osteoporose. Conseqüentemente, a osteólise resultou na perda de todos os cinco implantes que foram removidos. (FIG. 18).

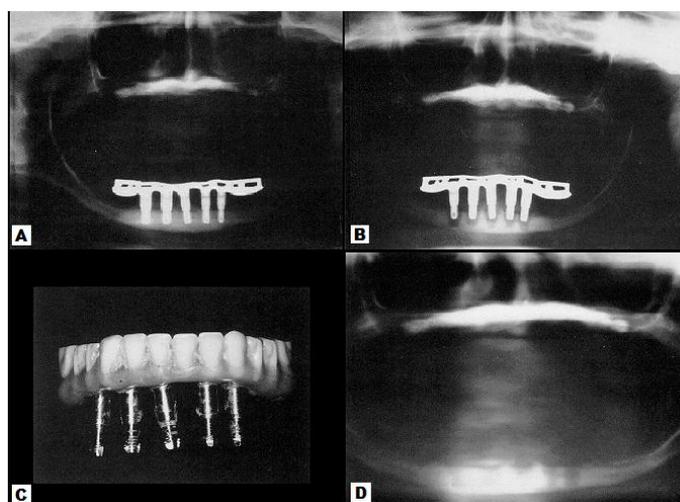


FIGURA 18 – **A-** Condição dos implantes, em função, 01 ano antes do início do uso do Didronel; **B-** Extensa osteólise nove meses após o início do uso do bisfosfonato;

C – Perda dos cinco implantes; **D** – Condição resultante do rebordo alveolar. Fonte: STARCK e EPKER, 1995.

Somente em 2003, Marx publicou um trabalho extenso sobre a BRONJ, que identificou 36 casos de pacientes afetados. Todos apresentaram exposição óssea dolorosa afetando a mandíbula, a maxila, ou ambos, que não responderam aos tratamentos convencionais. Apesar do uso de outros medicamentos, todos os pacientes estavam recebendo tratamento com bisfosfonatos: Pamidronato (Aredia®; Novartis Pharmaceuticals) ou Zoledronato (Zometa®, Novartis Pharmaceuticals). Destes pacientes, 18 faziam uso para controle da hipercalemia relacionada a Mieloma Múltiplo, 17 indivíduos relacionados com o carcinoma da mama metastático, e uma para a osteoporose. A mandíbula foi mais afetada pela osteonecrose, sendo 29 dos casos (80,5%), a maxila foi afetada em 5 casos (14%) e ambos em dois casos (5,5%) . Outro dado importante é que a extração dentária foi um evento predisponente em 28 dos pacientes (77,7%) e que somente oito (23,3%) desenvolveram exposição óssea espontânea.

A partir de então relatos de casos isolados foram descritos na literatura de pacientes com quadro de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. A maioria deles são estudos pequenos, de baixa amostragem (PURCELL e BOYD, 2005; BAGAN *et al.* 2005; GEGLER *et al.* 2006; RINCÓN *et al.*, 2007).

No entanto, outros trabalhos são mais significantes por apresentarem uma casuística maior. A TAB. 06 mostra resumidamente trabalhos com mais de cinquenta indivíduos afetados pela BRONJ, bem como seus dados demográficos, tipo de bisfosfonatos utilizado, indicação terapêutica e localização.

TABELA 06 – Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos

Autor	n	Gênero		Média de idade	Bisfosfonatos IV				Bisfosfonatos Orais				Indicação terapêutica							Localização				
		F	M		Zol	Pam	Pam + Zol	Iba	Ale	Ris	Clo	MM	CM	CP	OM	O	P	Mand	Max	Mand.+ Max.				
Ruggiero et al.(2004)	63	45	18	62	10	35	13	-	06	-	01	-	28	21	03	04	07	-	39	23	01			
Marx et al.(2005)	119	NÃO informado		NÃO informado	48	32	36	-	03	-	-	-	62	50	04	-	03	-	81	33	05			
Elad et al.(2006)	57	41	16	62,74	18	34	-	-	5	-	-	-	25	22		4			34	23	-			
Mavroukaki et al.(2007)	158 (114 com dados)	63	51	66,8	43	20	13	-	30	-	02	02	31	51	26	06			57	24	08			
Abu-Id et al.(2008)	78	52	26	65,6	46	13	14	01	02	01	01	-	30	32	08	04	03	01	59	14	05			
Lazarović et al.(2009)	101	66	35	63,5	31	30	23	-	16	-	-	-	43	28	09	05	16	-	50	32	10			
Almãşan et al.(2011)	52	36	16	61,61	34	-	-	01	14	03	-	-	20	12	07	13	-		Somente 92 casos com informações disponíveis.					
Vesović et al.(2011)	151	110	41	66,65	87	2	29	-	16	-	-	-	56	45	20	30	-		95	42	14			
Vesović et al.(2011)	567	383	184	67,2	380	38	48	*	51	*	*	*	203	267	78	-			361	169	37			
Agrillo et al.(2012)	131	82	49	60	NÃO informado.				56	41	34								73	43	15			
Mercer et al.(2013)	91	86	05	64,4	03	03	-	89	02	03	-								53	34	02			
Watters et al.(2013)	109	62	47	64	NÃO informado.				27	47	22	13	-						59	22	08			

IV – Intravenoso ; Zol – Zolendronato ; Pam – Pamidronato ; Iba – Ibandronato ; Ale – Alendronato ; Ris – Risedronato ; Clo – Clodronato ; MM – Mieloma múltiplo ; CM – Câncer de mama ; CP – Câncer de próstata ; OM – Outras malignidades ; O – Osteoporose ; P – Doença de Paget ; Mand – Mandíbula ; Max – Maxila.

8 – BRONJ NA PRÁTICA ODONTOLÓGICA

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos atinge quase que exclusivamente a região maxilofacial. Sendo assim, o tratamento odontológico em pacientes que fazem uso de BP's traz implicações importantes, sobretudo na Implantodontia, Cirurgia Oral, Periodontia, Ortodontia e Endodontia.

8.1 – IMPLANTODONTIA

O sucesso de implantes osseointegráveis depende diretamente da fisiologia normal do osso. Sendo assim, instalação de implantes em pacientes em uso de bisfosfonatos, é potencialmente fator precipitante da BRONJ, já que tais medicamentos alteram o *turnover* ósseo. Embora o número de casos de BRONJ esteja crescendo, casos associados a implantes são muito limitados e sua real incidência ainda não foi determinada. A maioria dos trabalhos está relacionada a pacientes em uso de bisfosfonatos orais. As FIG. 19 e FIG. 20 mostram casos de osteonecrose dos maxilares associada à instalação de implantes em pacientes em uso de bisfosfonatos (MARX *et al.* 2005 e MARX, CILLO e ULLOA, 2007).

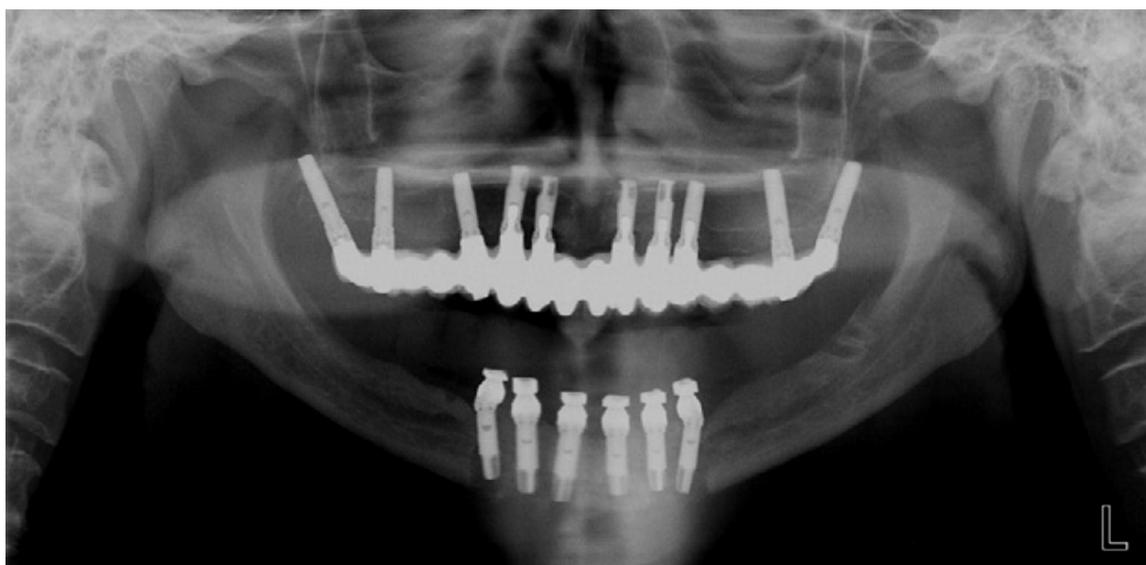


FIGURA 19 – Osteonecrose em mandíbula após fixação de implantes em uma paciente recebendo Fosamax (Alendronato) por 5,5 anos. Fonte: MARX, CILLO e ULLOA, 2007.



FIGURA 20 – Implantes dentários em maxila de paciente em uso de bisfosfonatos intravenosos, evidenciando perda dos implantes e exposição óssea. Fonte: MARX *et al.* 2005.

O primeiro relato de caso de BRONJ na literatura foi relacionado a uma falha na osseointegração de implantes dentários em mandíbula de um paciente que havia iniciado terapia com bisfosfonato no tratamento de osteoporose. (STARCK e EPKER, 1995). A partir de então alguns casos foram relatados: 04 pacientes com BRONJ em 119 indivíduos (MARX *et al.*,2005); 10 pacientes com BRONJ em 101 indivíduos (LAZAROVICI *et al.* 2009) ; 07 pacientes com BRONJ em 151 indivíduos (VESCOVI *et al.* 2011). Nota-se que existem relatos de casos de BRONJ em pacientes que já faziam uso de BP's e receberam implantes e também de casos que a perda de implantes ocorreu após o início da terapia com bisfosfonatos.

Tam *et al.* (2013), relataram seis casos de BRONJ após fixação de implantes. Todas eram mulheres, acima de 64 anos de idade, sendo 04 em tratamento para osteoporose, 01 para Mieloma Múltiplo e 01 para câncer de mama. Três pacientes receberam BP's orais (Alendronato), dois deles BP's IV (Zolendronato) e um paciente ambos (Alendronato e Zolendronato). Quatro casos se localizavam na mandíbula e dois na maxila. O tempo entre a cirurgia de implantes e a osteonecrose foi de 4 a 17 meses, sendo que 5 casos surgiram de 1 a 4 meses após.

Outros trabalhos demonstram a segurança da instalação de implantes em pacientes em uso de BP's orais. Koka *et al.* (2010) realizaram um levantamento de 370 mulheres em fase pós-menopausa submetidas a cirurgia de implantes, totalizando 818 implantes. Daqueles incluídos no estudo, foram divididos em dois grupos: Grupo BP - usuários de bisfosfonatos para a osteoporose ou osteopenia com 69 pacientes (148 implantes) e Grupo não-BP - não usuários de bisfosfonatos com 301 pacientes (670 implantes) . No geral, as taxas de sobrevivência foram excelentes em ambos grupos com 120 dos 121 (99,17%) implantes no grupo BP e 163 de 166 (98,19%,) implantes no grupo de não-BP. Nenhum caso de BRONJ foi detectado.

Martin *et al.* (2010) avaliaram 8.572 indivíduos que fizeram uso de bisfosfonatos orais , em que 589 relataram ter implantes dentários, incluindo 130 que tinham um implante colocado no ano anterior. Falha do implante foi relatada em 16 indivíduos, todas mulheres e a idade média no momento da falha do implante foi de 70,2 +/-7,6 anos. Todas receberam tratamento com Alendronato, via oral, com indicação terapêutica para controle de osteoporose primária ou secundária ou prevenção de fraturas. Dentro deste subgrupo de 16 pacientes com falha implantes, um total de 44 implantes foram colocados, com um total de 26 falhas, sendo 08 implantes com perda precoce (≤ 01 ano) e 18 implantes com perda tardia (> 01 ano).

Por fim, trabalhos mostram que instalação de implantes em pacientes usando bisfosfonatos orais não é uma contra-indicação absoluta e que a perda de implantes está associada também a outros fatores locais e sistêmicos. No entanto, os pacientes devem ser alertados quanto aos riscos da osteonecrose, já que é um quadro debilitante que pode trazer grande morbidade (TAM *et al.* 2013). Já em pacientes oncológicos em uso de potentes bisfosfonatos intravenosos, Ruggiero *et al.* (2009) recomendam que a instalação de implantes deve ser evitada. Apesar disso alguns profissionais ainda realizam tais procedimentos.

Outra questão discutida na literatura é a aplicação tópica de bisfosfonatos em implantes dentários para otimizar a osseointegração. Estudos experimentais em modelos animais demonstram que implantes tratados com BP's favorecem a formação óssea na sua interface (MERAW *et al.* 1999; YOSHINARI *et al.* 2002). No entanto, Langhoff *et al.*(2008) avaliaram diferentes modificações na superfície de

implantes tratados química e farmacologicamente e não encontraram diferença entre contato osso-implante de implantes tratados com bisfosfonatos em comparação ao controle.

8.2 – CIRURGIA ORAL E BUCOMAXILOFACIAL

Além do correto manejo de pacientes com necessidade de exodontias e implantes dentários, o cirurgião bucomaxilofacial ainda tem que ter conhecimento sobre as implicações de fraturas dos ossos da face, cirurgia ortognática e reconstruções em pacientes em uso de bisfosfonatos.

Há poucos relatos na literatura de BRONJ em pacientes decorrente a fraturas. Mavrokokki *et al.* (2007) relacionaram apenas um caso entre 158 pacientes com osteonecrose decorrente a uma fratura de mandíbula. Siniscalchi *et al.* (2013) relataram um caso de osteonecrose em mandíbula associada a uma miniplaca de titânio em uma mulher de 70 anos de idade em uso de Residronato para controle de Osteoporose instalada há 18 anos atrás.

Não há relatos de pacientes vítimas de BRONJ relacionada à cirurgia ortognática. Borromeo *et al.* (2011) ressalta que deve se ter cautela na realização de tais procedimentos invasivos em pacientes em uso de bisfosfonatos, sobretudo aqueles intravenosos.

Muitos casos requerem cirurgia radical para ressecção segmentar da mandíbula ou maxila. A reabilitação com placas de reconstrução pode ser uma opção viável, apesar de que também é considerada um fator de risco. Ruggiero *et al.* (2005) tratou 16 casos com ressecção sem uso de placas. Abu-Id *et al.* (2008) realizaram 22 ressecções associadas a reconstrução com placas, obtendo sucesso em 19 dos casos. Em seu trabalho, um dos pacientes ainda recebeu enxerto livre de crista ilíaca, obtendo-se sucesso na segunda tentativa.

8.3 – PERIODONTIA

A doença periodontal é caracterizada pela perda de inserção e destruição do tecido ósseo de suporte dos dentes. A própria evolução da doença parece ser um fator de risco para o surgimento da BRONJ. Por sua vez, o tratamento periodontal necessita de procedimentos invasivos e muitas vezes exodontias, o que aumenta mais o risco.

Alguns trabalhos associam o surgimento da BRONJ devido a presença de doença periodontal. Marx *et al.* (2005) publicaram uma série de 119 casos de BRONJ, tendo sido relacionados 34 (28.6%) deles à doença periodontal. No entanto, outros trabalhos destacam que a periodontite não aumenta os riscos do surgimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos (VAHTSEVANOS *et al.* 2009; LAZAROVICI *et al.* 2009;).

Watters *et al.*(2013) acreditam que a relação entre o surgimento e progressão da BRONJ com a periodontite não está provada. No entanto, a doença periodontal, juntamente com outros agentes que comprometem a mucosa oral como tabagismo, podem ser fatores indiretos na patogênese da BRONJ.

A recomendação da American Dental Association é que pacientes em terapia com BP's que têm doença periodontal ativa devem receber formas adequadas de tratamento periodontal não cirúrgico combinado com reavaliações periódicas de 4 a 6 semanas. O atendimento odontológico frequente visa evitar periodontite progressiva e minimizar o risco de perda do dente. (EDWARDS *et al.* 2008; HELLSTEIN *et al.* 2011).

8.4 - ORTODONTIA

Não há relatos na literatura de BRONJ especificamente relacionada a tratamento ortodôntico, mas como o movimento dentário ortodôntico envolve a reabsorção óssea e formação, os bisfosfonatos potencialmente pode comprometer o tratamento ortodôntico.

No entanto, a inibição da movimentação ortodôntica, ao invés da osteonecrose já foi relatada (RINCHUSE *et al.* 2007)

Abela *et al.* (2012), relacionam a dificuldade de movimentação dentária ao aumento da mineralização causada pelo acúmulo de BP's no tecido ósseo. Isto tem implicações sobre o grau de possível movimentação dentária e duração do tratamento. Além disso, o tratamento ortodôntico estimula o *turnover* ósseo alveolar e isso pode causar mais acúmulo de bifosfonatos e sua liberação no local. Os autores salientam que pacientes em uso de BP's IV dificilmente requerem tratamento ortodôntico devido seu quadro de saúde geral. Normalmente pacientes em uso de BP's orais são aqueles que serão encontrados na prática clínica. Uma análise cuidadosa de risco / benefício precisa ser feita e os pacientes precisam ser esclarecidos de forma adequada. Por fim, recomendam que o tratamento ortodôntico para pacientes com história de tratamento com BP's deve inicialmente ser simples, sem a necessidade de extrações, focando o alinhamento dos segmentos labiais. O tratamento deve ser interrompido se os dentes respondem mal a aplicação de força ortodôntica. Logo, planos de tratamentos ortodônticos complexos só devem ser iniciados depois que a resposta às forças ortodônticas for estabelecida.

Borromeo *et al.* (2011) aconselharam que deve se ter cautela na ortodontia além da extração dentária, com a instalação de miniimplantes de ancoragem ortodôntica, trauma na mucosa, e cirurgia ortognática.

8.5 - ENDODONTIA

O tratamento endodôntico em pacientes com história de exposição a bisfosfonatos é a melhor opção sobre a extração dentária para minimizar o risco da osteonecrose. A terapia endodôntica em si não é vista como agente precipitante da BRONJ, porém alguns cuidados devem ser tomados para minimizar o risco. Em particular, colocação atraumática do dique de borracha, não ultrapassar o ápice dentário e evitar procedimentos cirúrgicos como a apicetomia (BORROMEIO *et al.* 2011; MOINZADEH *et al.* 2013).

Sarathy, Bourgeois Jr. e Goodell,(2005), relataram dois casos de surgimento de osso necrótico exposto característico de BRONJ próximo a dentes submetidos a tratamento endodôntico. Os pacientes eram do sexo masculino, tratados com altas doses de BP's intravenosos para controle de complicações esqueléticas de câncer de próstata. O primeiro recebeu tratamento endodôntico convencional e o segundo foi associado a procedimento cirúrgico. Não foi determinada relação direta entre o tratamento endodôntico e a BRONJ, já que outros fatores de risco estavam presentes, além do fato da possibilidade de serem um evento espontâneo ou causado por trauma cirúrgico.

Outra questão relacionada a endodontia é que devido ao fato de bisfosfonatos suprimirem a remodelação óssea, a rarefação periapical em alguns casos pode não regredir quando comparados a pacientes normais (BORROMEIO *et al.* 2011).

RELATO DE CASO 1

Paciente genero feminino, 78 anos, leucoderma, foi encaminhada à clinica de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Faculdade de Odontologia da UFMG (FO/UFMG) para avaliação de infecção ativa em mandibula, entre forames, após perda dos implantes instalados previamente. Durante anamnese a paciente relatou uso de medicação para controle de hipertensão arterial. Continuando a avaliação e diante do quadro apresentado a paciente foi questionada novamente quanto ao uso de medicamentos e esta relatou usar um medicamento "sem importância" tendo em vista que este era usado apenas uma vez por semana. Após melhor investigação, descobriu-se que a mesma fazia uso de Alendronato de Sódio, um medicamento da família dos bisfosfonatos usado para controle da Osteoporose, via oral, uma vez por semana, há cerca de 04 anos.

A história pregressa consta de instalação de 04 implantes em mandíbula, interforaminais e reabilitação protética provenientes de outro serviço (FIG. 21).

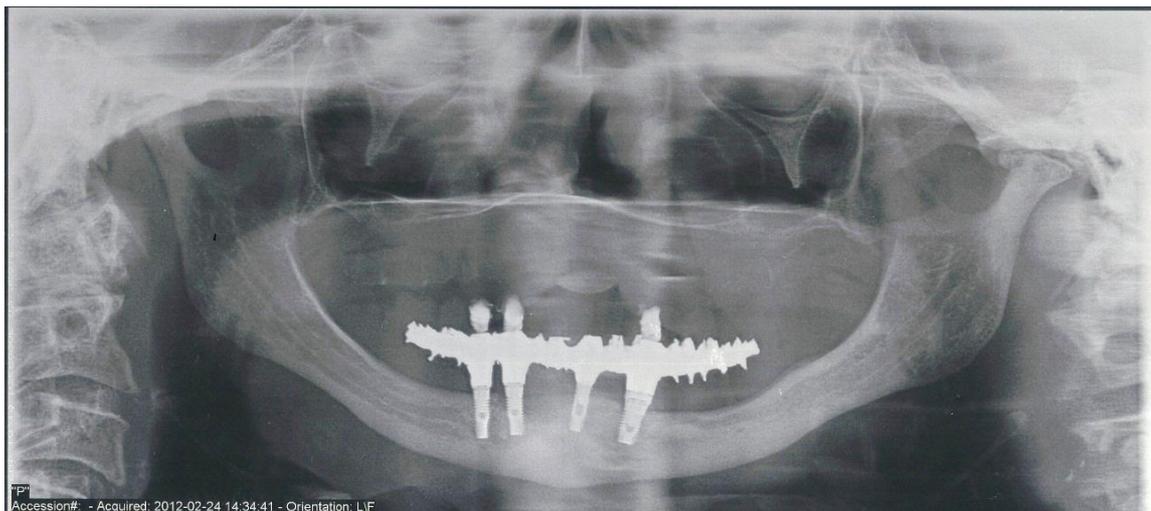


FIGURA 21: Radiografia panorâmica, mostrando a presença de 04 implantes instalados, já em função mastigatória em Fevereiro/2012.

Já com a prótese definitiva instalada, a paciente queixava-se de incômodo na região dos implantes, sendo solicitada uma tomografia computadorizada (FIG. 22), que revelava área hipodensa próxima a um dos implantes, indicando rarefação óssea e perda óssea periimplantar. Neste período a paciente suspendeu o uso do Alendronato por conta própria. O quadro clínico piorou, seguido de inflamação, infecção e perda dos implantes (FIG. 23)



FIGURA 22: A - Tomografia computadorizada de mandíbula, cortes axiais e reconstrução panorâmica, demonstrando área hipodensa nos cortes 78-82 indicando rarefação óssea próxima ao implante. B - Reconstrução 3D. Exame em Julho/ 2012.

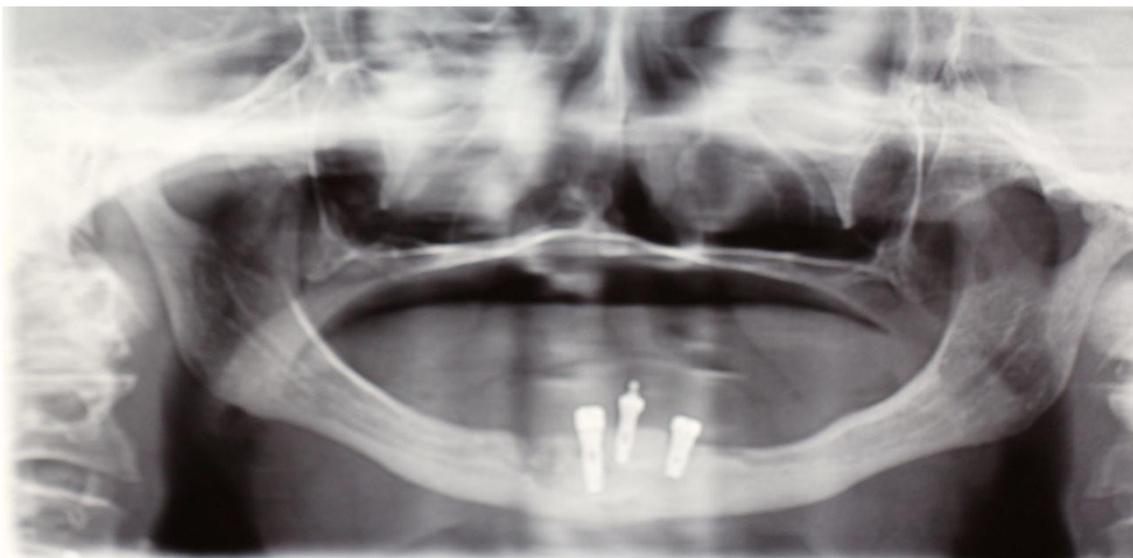


FIGURA 23: Radiografia panorâmica mostrando a perda dos implantes instalados e rarefação óssea associada.

Em Novembro/2012, a paciente foi à clínica de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Faculdade de Odontologia da UFMG (FO/UFMG), apresentando quadro de abscesso agudo, com aumento de volume em região submandibular, eritema, trismo, dor severa, disfagia e drenagem ativa intra-oral em rebordo alveolar inferior (FIG. 24 e 25).



FIGURA 24: Aspecto extra-oral do abscesso com aumento de volume submandibular e eritema.



FIGURA 25: Aspecto intra-oral: drenagem ativa em rebordo alveolar, aumento de volume e eritema.

Em análise de uma nova TC, (cortes axiais e reconstrução 3D), nota-se ausência dos implantes e extensa destruição do osso da sínfise mandibular. (FIG. 26).

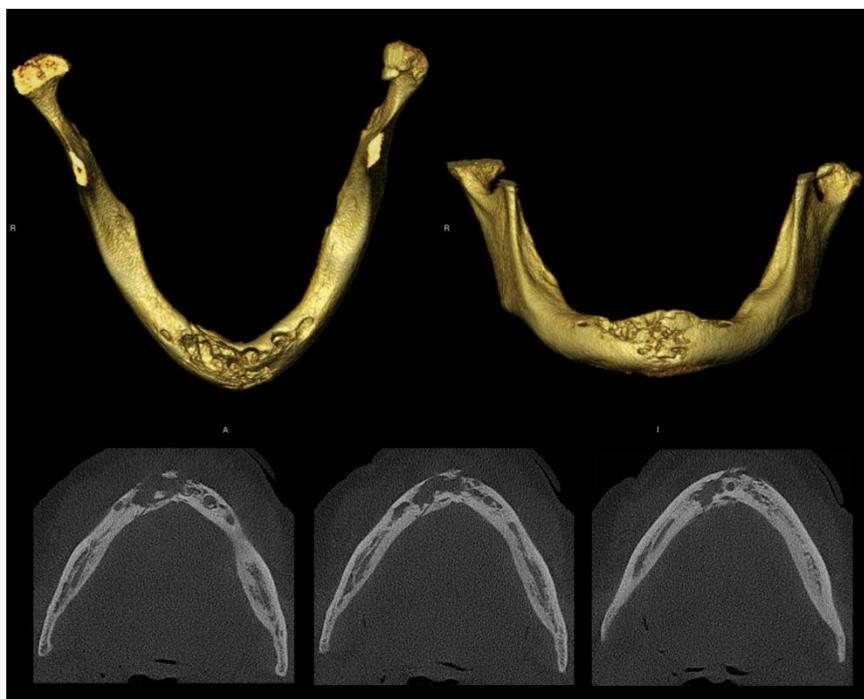


FIGURA 26: Tomografia computadorizada de Novembro/2012 (cortes axiais e reconstrução 3D), com ausência dos implantes e evidenciando extensa destruição do osso da sínfise mandibular.

O tratamento inicial instituído foi antibioticoterapia com Clindamicina via oral, bochechos com Gluconato de Clorexidina 0,12% e realização de duas cirurgias para desbridamento da área de forma mais conservadora em Dezembro/2012 (FIG. 27) e Janeiro/2013.

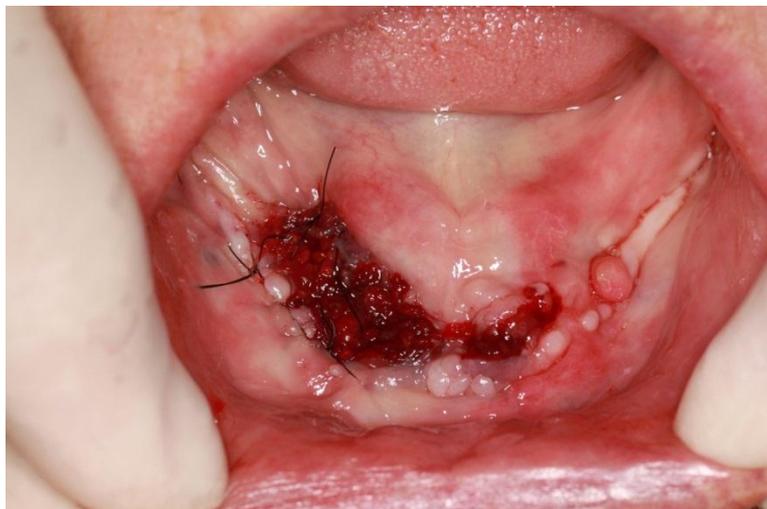


FIGURA 27: Aspecto intra-oral de pós-operatório imediato da cirurgia de desbridamento da área em Dezembro de 2012.

Como não se obteve sucesso, a paciente foi encaminhada a um Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e submetida, em fevereiro/2013, à cirurgia para ressecção em bloco do segmento anterior da mandíbula, sob anestesia geral em ambiente hospitalar.

A paciente encontra-se em acompanhamento clínico e radiográfico. Ao exame da radiografia panorâmica (FIG. 28), observa-se ausência de sinais de osteonecrose e clinicamente não há sinais de infecção ou complicações (FIG. 29 e 30).

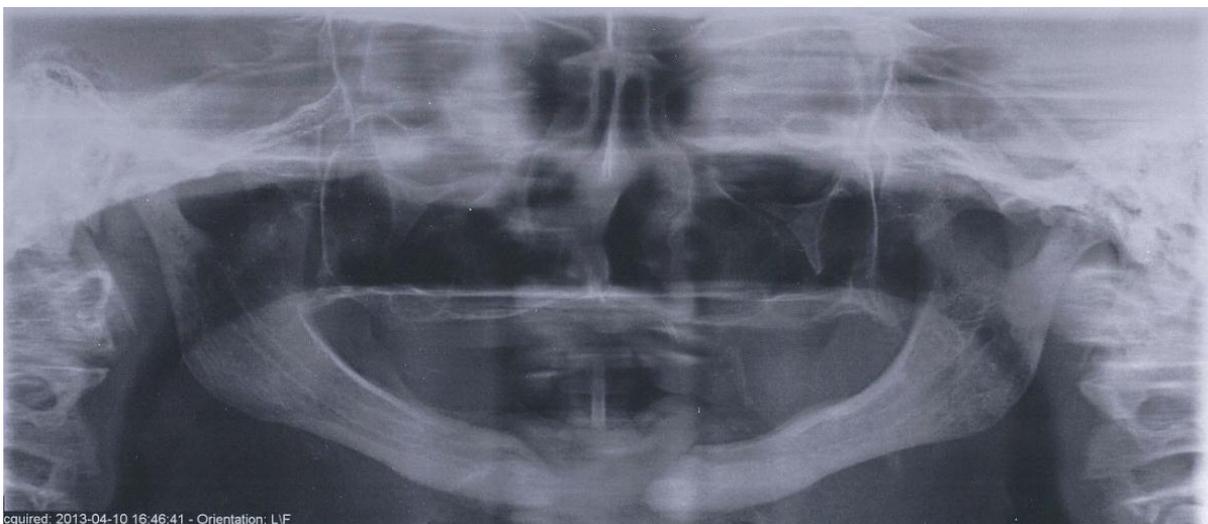


FIGURA 28: Radiografia panorâmica, mostrando ressecção do segmento anterior da mandíbula e ausência de sinais de osteonecrose.



FIGURA 29: Aspecto extra-oral pós-operatório de 02 meses de cirurgia de ressecção em bloco. Boa abertura bucal, sem sinais de infecção, deformidades ou queixas.



Figura 30: Aspecto intra-oral pós-operatório de 02 meses de cirurgia de ressecção em bloco.

A paciente apresenta boa abertura bucal, não relata queixas álgicas, relata melhora na qualidade de vida e encontra-se satisfeita com o tratamento.

RELATO DE CASO 2

Paciente gênero masculino, 62 anos, melanoderma, foi encaminhada à Clínica de Atendimento a pacientes oncológicos da Faculdade de Odontologia da UFMG (FO/UFMG) para avaliação e tratamento odontológico. O paciente possuía o diagnóstico de Mieloma Múltiplo e recebia tratamento com Pamidronato dissódico (Aredia® - Novartis), um potente bisfosfonatos intravenoso.

Ao exame intra-oral, observava-se pequena descontinuidade da mucosa em região de sínfise mandibular e presença apenas dos dentes 33 e 34 (FIG. 31) e restos radiculares dos dentes 14 e 15.



FIGURA 31 – Aspecto intra-oral de paciente portador de mieloma múltiplo em uso de pamidronato.

Ao exame radiográfico, nota-se a presença do dente 43 incluso com área radiolúcida em torno da coroa (FIG 32). Observa-se ainda perda de inserção dos dentes e áreas de destruição óssea na maxila características do MM.

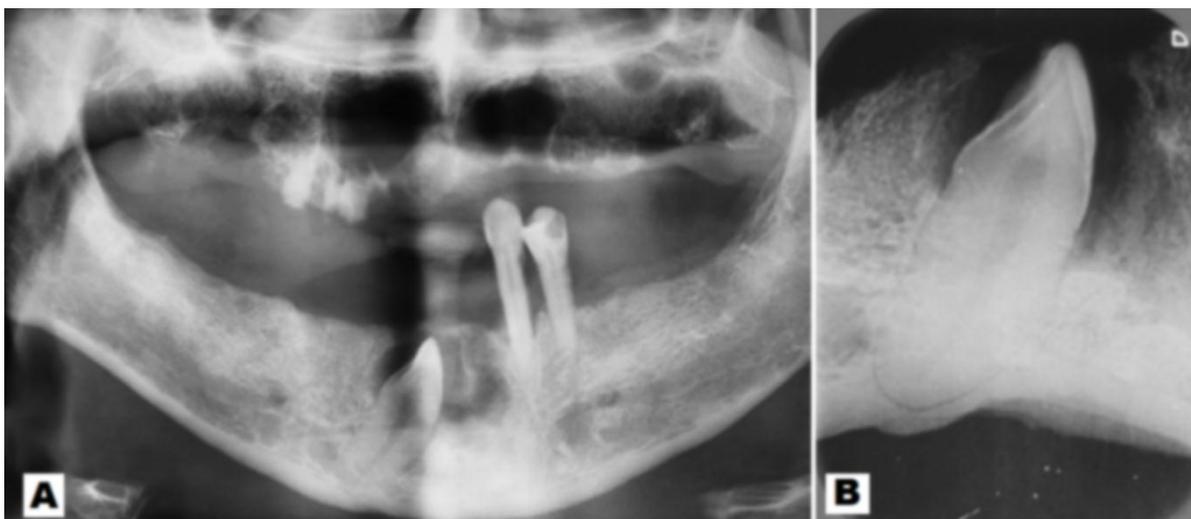


FIGURA 32 – A: Radiografia panorâmica. B: Radiografia periapical do dente 43 evidenciando rarefação óssea em torno da coroa.

A queixa principal do paciente era o desconforto associado ao dente incluído decorrente a quadros de infecção recorrentes.

O tratamento proposto foi a manutenção do dente incluído, já que sua remoção poderia levar a uma fratura patológica. O planejamento foi multidisciplinar e optou-se pela exposição cirúrgica do dente 43, curetagem, tratamento endodôntico, coronectomia e sepultamento da raiz. A sequência do tratamento está demonstrada nas FIG. 33 e 34. Os dentes 33 e 34 também foram removidos no ato cirúrgico de maneira atraumática e os tecidos fechados por primeira intenção.



FIGURA 33: Exposição cirúrgica do dente 43.



FIGURA 34: Sequência de tratamento endodôntico do dente incluído sob isolamento absoluto.

A FIG. 35 mostra a radiografia panorâmica de controle pós-operatório evidenciando o sepultamento da raiz do dente 43 tratada endodonticamente.



FIGURA 35: Radiografia panorâmica pós-operatória.

O paciente ainda foi tratado com antibioticoterapia oral, antiinflamatórios e analgésicos e passou por controles periódicos. Nenhum sinal de osteonecrose foi detectado.

DISCUSSÃO

A literatura mostra que o diagnóstico de um caso de Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bisfosfonato é baseada na presença de osso exposto na região maxilo-facial que não se cicatriza num intervalo de 8 semanas, em um indivíduo sendo tratado ou sido exposto a um bisfosfonato sem histórico de radioterapia na região craniofacial (KHOSLA *et al.*, 2007). Na maioria dos pacientes, o principal achado é a dor intensa associada, mesmo que em alguns pacientes o quadro é assintomático. Achados imagiológicos, apesar de não serem específicos, são ferramentas importantes no diagnóstico, tratamento e monitoramento dos casos (ARCE *et al.* 2009; POPOVIC e KOCAR, 2010). No entanto, o exame clínico, agregado a informações detalhadas da anamnese, é soberano.

Sua prevalência e incidência são pouco documentadas na literatura. Em relação a BP's IV, os achados variam muito. Três trabalhos com um número representativo de pacientes foram encontrados: Hoff *et al.* (2008) encontrou 0,72%, Vahtsevanos *et al.*(2009), 4,9% e Thumbigere-Math *et al.*(2012) encontrou a frequência de 3.1% . O autor que encontrou maior frequência foi Walter *et al.*(2008) com taxas de 18,6%, porém seu estudo tem uma baixa amostragem e com pacientes em uso de potentes bisfosfonatos. Já para BP's orais a variação foi de 0.03 a 4.3% (MERCER *et al.*, 2013).

No presente trabalho, foram analisados trabalhos com mais de 50 casos de BRONJ, seus dados demográficos (gênero, média de idade), tipo de bisfosfonatos utilizado, indicação terapêutica e localização do osso necrótico exposto. Não foram incluídos trabalhos de mesmos autores que pudessem ter utilizado os mesmos pacientes em diferentes estudos. Um total de doze trabalhos foi incluído na pesquisa, entre os anos de 2004 e 2013 sendo utilizada a base de dados PUBMED. No total, 04 estudos foram dos Estados Unidos, 03 da Itália, 02 de Israel e Romênia, Austrália e Alemanha/Austria/Suíça com um trabalho cada.

Um total de 1677 casos de BRONJ foi diagnosticado em vários centros de Cirurgia Oral e Bucomaxilofacial, Patologia Bucal, Oncologia, Hospitais e Universidades. O

principal achado foi a presença de osso necrótico exposto na cavidade oral que não se cicatrizou num período de 08 semanas e dor associada.

A BRONJ acomete cerca de duas vezes mais o sexo feminino, e a faixa etária mais afetada é a sexta década de vida. (RUGGIERO *et al.*2004; MARX *et al.*2005; ELAD *et al.* 2006; MAVROKOKKI *et al.*2007; ABU-ID *et al.*2008; LAZAROVICI *et al.*2009; ALMASAN *et al.*2011; VESCOVI *et al.*2011; AGRILLO *et al.*2012). Nos trabalhos pesquisados, a osteonecrose foi encontrada em ambos os sexos, assim como nos dois casos apresentados. Dentre 1558 indivíduos com dados disponíveis, 1026 eram mulheres e 532 homens, representando quase a relação 2:1, sendo as mulheres predominantemente afetadas. A idade média variou de 60 a 67,2 anos, sendo o paciente mais jovem com 23 anos e o mais velho com 99 anos. Dos dois pacientes apresentados, a primeira possuía 78 anos e o segundo 62 anos de idade.

Bisfosfonatos são medicamentos antirreabsortivos utilizados em larga escala no tratamento de enfermidades que comprometem o tecido ósseo. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição dos osteoclastos, tem alta afinidade ao tecido ósseo, e são farmacologicamente ativos por longos períodos (RODAN e FLEISCH, 1996). Tais características conferem a tais fármacos grande eficiência no tratamento de doenças ósseas e melhor qualidade e vida dos pacientes. Bisfosfonatos orais são indicados para tratamento da osteoporose e Doença de Paget, enquanto BP's intravenosos para condições malignas como Mieloma Múltiplo, cânceres de mama, próstata e outros.

A literatura pesquisada afirma que o tipo de bisfosfonatos e via de administração influenciam no desenvolvimento da BRONJ. Sendo assim, os Bp's intravenosos mais potentes, sobretudo o Zolendronato e Pamidronato no tratamento de condições malignas, aparecem como principal associação à osteonecrose. Já o bisfosfonato oral mais associado à BRONJ é o Alendronato para o tratamento da osteoporose. (RUGGIERO *et al.*2004; MARX *et al.*2005; ELAD *et al.* 2006; MAVROKOKKI *et al.*2007; ABU-ID *et al.*2008; LAZAROVICI *et al.*2009; ALMASAN *et al.*2011; VESCOVI *et al.*2011; AGRILLO *et al.*2012). O primeiro relato apresentou um caso de osteonecrose relacionada ao uso de Alendronato para controle da osteoporose e o

segundo caso de um paciente em uso de Pamidronato para controle de Mieloma Múltiplo.

Nos trabalhos pesquisados, a principal indicação terapêutica nos casos de BRONJ foi para o tratamento do Mieloma Múltiplo, seguido de Câncer de mama e próstata, osteoporose, outras malignidades e por fim Doença de Paget. Somado ao tipo de droga mais potente, pacientes em condições malignas apresentam um quadro de saúde geral mais debilitante e condições de saúde bucal mais precárias, o que aumenta o risco da BRONJ.

Outro fator de risco parece ser o tempo de uso dos BP's, sendo que regimes prolongados da droga aumentam o risco (RUGGIERO *et al.* 2006). Vários trabalhos demonstram que o surgimento da osteonecrose ocorre em menor intervalo de tempo em BP's IV e mais prolongado em BP's orais (MARX *et al.*2005; MAVROKOKKI *et al.*2007; LAZAROVICI *et al.*2009).

A mandíbula é a arcada mais afetada, sendo cerca duas vezes mais acometida do que a maxila (RUGGIERO *et al.*2004; MARX *et al.*2005; ELAD *et al.* 2006; MAVROKOKKI *et al.*2007; ABU-ID *et al.*2008; LAZAROVICI *et al.*2009; ALMASAN *et al.*2011; VESCOVI *et al.*2011; AGRILLO *et al.*2012). Dos 1525 casos com dados disponíveis, 961 apresentavam osso exposto na mandíbula, 459 na maxila e em 105 dos casos estava presente em ambos. Tal fato está associado ao maior acúmulo de BP's nesta região, devido às altas taxas de *turnover* ósseo, associada a incapacidade de reparar microdanos estruturais. Além disso, a mandíbula possui acidentes anatômicos locais com fatores de risco, tais como tórus lingual, linha milohiódea e áreas com mucosa fina sobrejacentes a proeminências ósseas (RUGGIERO *et al.*, 2009). Os dois casos apresentados estavam presentes na mandíbula: o caso 01 com osteonecrose já instalada e o caso 02 com estratégias de prevenção.

Em relação a eventos que predis põem a osteonecrose, discute-se a associação a eventos precipitantes da BRONJ, apesar de vários casos de desenvolverem espontaneamente. Dentre 1481 casos com informações disponíveis, 451 (30,45%)

foram de surgimento espontâneo, 922 (62,25%) após procedimentos cirúrgicos orais e 108 (7,3%) relacionados a outros fatores.

Dos 922 casos associados a intervenções cirúrgicas, 565 discriminaram qual procedimento desencadeou a BRONJ, sendo 536 após exodontias, 22 após fixação de implantes, 05 após cirurgia periodontal e 01 caso relacionado a apicetomia. Além disso, mesmo aqueles que não discriminaram, enfatizaram que extrações dentárias são o principal fator associado. O relato de caso 1 também foi associado a um procedimento cirúrgico de instalação de implantes, o que levou a ressecção em bloco da sínfise mandibular. Em relação ao segundo caso, optou-se pela manutenção da raiz do dente 43 incluso, já que sua remoção aumentaria o risco de BRONJ. Para isso, foi realizado o tratamento endodôntico para remover depósitos microbianos seguido de coronectomia.

Já entre os 108 casos relacionados a outros fatores, 43 foram associados a próteses mal adaptadas, 38 a doença periodontal, 25 não especificaram a causa, 01 caso relacionado a fratura de mandíbula e 01 caso à ressecção de septo nasal.

Em relação ao uso do *C-terminal telopeptide of collagen I* (CTX), para definir risco e prognóstico da BRONJ, nem todos os trabalhos confirmam sua efetividade. Marx, Cillo e Ulloa (2007) determinaram que níveis inferiores a 100 pg/mL representam um elevado risco de desenvolver osteonecrose, CTX de 100 a 150 pg / mL representam risco moderado e valores de CTX superiores a 150 pg / mL representam um risco mínimo. Kunchur *et al.* (2009) e Lazarovici *et al.* (2010) concluíram que níveis séricos de CTX não são fatores predictivos, porém são uma importante ferramenta em determinar o seu risco. No entanto, Flichy-Fernández *et al.* (2011) e O'Connell, Ikeagwani e Kearns (2012) concluíram que o teste CTX não foi predictivo para a desenvolvimento de BRONJ.

Drug Holiday é outra questão pontuada na literatura. Não se sabe se a interrupção do uso de BP's pode prevenir o surgimento da BRONJ ou auxiliar no tratamento de casos já instalados. McClung *et al.* (2013) recomendam que a suspensão temporária da terapia com BP's deve ser avaliada individualmente, de acordo com o risco de fraturas, tipo de droga usada e sua potencia. Ruggiero *et al.* (2004) e

Watters *et al.* (2013) não encontraram diferenças estatísticas no curso da doença em pacientes que interromperam o uso de bisfosfonatos. Marx, Cillo e Ulloa (2007) recomendam *Drug Holiday* de 4 a 6 meses antes de procedimentos cirúrgicos e apresentaram casos que foram resolvidos sem cirurgia, após a interrupção do uso de BP's e tratamento conservador. No primeiro relato de caso, a paciente interrompeu o uso do Alendronato sem orientação médica, por acreditar que muitas medicações estariam causando o problema. Mesmo assim houve progressão e agravamento da BRONJ.

Na literatura pesquisada, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências, já que é uma doença relativamente nova e de difícil manejo. Os tratamentos instituídos variam de acordo com a experiência e resultados de cada profissional ou instituição.

Marx *et al.* (2005), Elad *et al.* (2006) e Lazarovici *et al.* (2009) encontraram melhores resultados com tratamento conservador. Ruggiero *et al.*(2004), Mavrokokki *et al.* (2007) , Abu-Id *et al.* (2008), Almasan *et al.* (2011) e Agrillo *et al.*(2012) optaram por tratamentos cirúrgicos, que variam de procedimentos menores (debridamento, acerto ósseo, sequestrectomia) a cirurgias radicais (ressecções em bloco).

Com o objetivo de criar um protocolo de tratamento, Ruggiero *et al.*(2009), formularam uma importante recomendação da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) sobre as estratégias de tratamento da BRONJ de acordo com o estágio da doença. No caso de BRONJ apresentado, optou-se inicialmente por tratamento conservador por meio de antibioticoterapia, uso de colutórios a base de Gluconato de Clorexidina 0,12% e dois procedimentos de desbridamento. Como não houve melhora do quadro, a paciente foi submetida a cirurgia para ressecção em bloco.

A melhor opção de tratamento não é um consenso na literatura, porém estratégias de prevenção são apontadas na maioria dos trabalhos. É de fundamental importância que os profissionais de saúde envolvidos com o uso de bisfosfonatos estejam bem informados sobre seus riscos e efeitos colaterais, incluindo a BRONJ. O cirurgião-dentista tem que estar apto a diagnosticar, prevenir e tratar a BRONJ, já

que tal condição atinge quase que exclusivamente a região maxilofacial. Por fim, o emprego de critérios de avaliação odontológica minuciosa prévia em pacientes candidatos ao uso de BP's seria de grande importância.

CONCLUSÃO

Com base na revisão da literatura efetuada e nos casos clínicos apresentados, pode-se concluir que:

- A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos é uma condição rara, mas que pode trazer sérias complicações aos pacientes afetados;
- A BRONJ afeta predominantemente mulheres e a sexta década de vida é a faixa etária mais atingida;
- A mandíbula é a mais afetada que a maxila, sobretudo a região posterior;
- O tipo de bisfosfonatos, sua via de administração e tempo de uso influenciam no desenvolvimento da BRONJ. Regimes prolongados da droga e Bp's intravenosos mais potentes, estão mais associados ao surgimento da osteonecrose;
- Os bisfosfonatos mais envolvidos com a BRONJ são Zoledronato e Pamidronato IV e Alendronato por via oral;
- A modalidade de tratamento deve ser avaliada em cada caso, de acordo com o estágio da doença;
- A prevenção é a fundamental no combate à BRONJ e o encaminhamento dos pacientes ao CD antes do início da terapia com bisfosfonatos, para a orientação quanto à higiene bucal e a eliminação de quaisquer focos infecciosos ou irritativo é muito importante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - ABELA, S.; CHOTAI, M.; BISTER, D. What you need to know about bisphosphonates: an overview and general recommendations for orthodontic treatment. *Journal of Orthodontics.*, v.39, p. 186–192, 2012.
- 02 - ABU-ID,M.H.; WARNKE, P.H.; GOTTSCHALK, J. *et al.* “Bis-phossey jaws”—High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* v. 36, p.95-103, 2008.
- 03 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Eficácia e segurança do uso dos Bisfosfonatos por longo prazo para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. In: Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde BRATS. Ano VII, n.21, 2013, p. 1-14. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2d2066804ef23effbe28fe9153a1fa5b/b rats21.pdf?MOD= AJPERES>>. Acesso em: 30 jun.2013.
- 04 - AGRILLO, A.; FILIACI, F.; RAMIERI,V. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* . v. 16, p.1741-1747, 2012.
- 05 – ALLEN, M.R.; BURR,D.B. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *J Oral Maxillofac Surg.* vol.67, p.61-67, 2009.
- 06 - ALMĂȘAN, H.A.; BĂCIUȚ, M.; ROTARU, H. *et al.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. Discussion over 52 cases. *Rom J Morphol Embryol.* v. 52, n.4, p. 1233-1241, 2011.
- 07 - ARCE, K.; ASSAEL, L.A.; WEISSMAN, J.L. *et al.* Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. *J Oral Maxillofac Surg.*, v. 67, p.75-84, 2009.
- 08 - Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar – Osteoporose: Tratamento, 2011.
- 09 - AVILÉS, M.; NERI, N.; HUERTA-GUZMAN, J.;NAMBO, M.J. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Curr Oncol.* v. 20, p.13-20, 2013.

10 - BAGAN, J.V.;MURILLO, J.; JIMENEZ, Y.*et al.* Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* v.34, p. 120-123, 2005.

11 - BATHI, R.J.; MASUR, V.N. Pyknodysostosis—A report of two cases with a brief review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, v.29, p.439-442, 2000.

12 - BARNI, S.;MANDALA, M.;CAZZANIGA,M . *et al.* Bisphosphonates and metastatic bone disease. In: *Annals of Oncology*, 17 (suplemento 2), 2006, Treviglio, Itália. P.91-95. Disponível em: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/17/suppl_2.toc> . Acesso em: 29 jun. 2013.

13 - BONACINA, R.; MARIANI, U.;VILLA, F.;VILLA, A. Preventive Strategies and Clinical Implications for bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. *J Can Dent Assoc.* v. 76, p.147, 2011.

14 - BORROMEIO, G.L.; TSAO, C.E.; DARBY, I.B.; EBELING, P.R. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J.*, v.56, p.2-9, 2011.

15 - CAPELARI, M. M.; ZILLIOTO, T.; MARZOLA, C. *et al.* *Osteonecrose dos maxilares associada à bisfosfonatos: revista de literatura e relato de caso.* 2010. 35f. Monografia (Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial) - Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas – Regional de Bauru, Bauru- SP, 2010.

16 - DIMITRAKOPOULOS, I.; MAGAPOULOS, C.; KATAPODI, T. Mandibular osteomyelitis in a patient with pyknodysostosis: A case report of a 50-year misdiagnosis. *J Oral Maxillofac Surg.*, v.65, p.580-585, 2007.

17 - EDWARDS, B.J.; HELLSTEIN, J.W.; JACOBSEN, P.L. *et al.* Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* v.139, n.12, p.1674-1677, 2008.

18 - ELAD, S.; YAROM, N.;HAMED,W. *et al.* Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: A comparative study focused on multiple myeloma. *Clin Lab Haematol* . v.28, n.6, p.393-398, 2006.

19 – ESTILO, C.L.; FORNIER, M.; FAROOKI, A. *et al.* Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol.* v. 26, p.4037, 2008.

20 - FARIAS,M.L.F. A Hipercalcemia nas Malignidades: Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.49, n.5, 2005.

21 - FELLOWS, J.L.; RINDAL, D.B.; BARASCH, A. *et al.* ONJ in two dental practice-based research network regions. *J Dent Res.*, v.90, p.433–438, 2011.

22 - FERNANDES, C.; LEITE, R.S.; LANÇAS,F.M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim. Nova*, v. 28, n.2, p. 274-280, 2005.

23 – FLEISCH, H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews*, vol. 19, n.1, p.80-100,1998.

24 – FLEISCH, H.; RUSSEL, R.G.G.; BISAZ, S. *et al.* The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate *in vitro* and *in vivo*. *Calcif Tissue Res.* vol.2, p. 10 – 10A, 1968.

25 - FLICHY-FERNÁNDEZ, A.J.; ALEGRE-DOMINGO, T.; GONZALÉZ-LEMONNIER, S. *et al.* Study of serum ctx in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* (2011), doi:10.4317/medoral.1758.

26 - GEGLER,A.;CHERUBINI, K.; FIGUEREDO, M.A.Z. *et al.* Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. *Rev. bras. Cancerol.* v.52, p.25-31, 2006.

27 - GRAZIANI, F.; VESCOVI, P.; CAMPISI, G. *et al.* Resective Surgical Approach Shows a High Performance in the Management of Advanced Cases of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Retrospective Survey of 347 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.*, v.70, p.2501-2507, 2012.

28 - GRIDELLI, C. The Use of Bisphosphonates in Elderly Cancer Patients. *Oncologist.* v.12, p.62-71, 2007.

29 - HELLSTEIN, J.W.; ADLER, R.A.; EDWARDS, B.J. *et al.* Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.*, v.142, n.11, p.1243-1251, 2011.

30 – HOFF, A.O.; TOTH, B.B.; ALTUNDAG, K. *et al.* Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.*,v.23, n.6, p.826-836, 2008.

31 – JACOBSEN, C.; ZEMANN, W.; OBWEGESER, J.A. *et al.* The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past: a comparison of “phossey” and “bisphossey” jaw. *Oral Maxillofac Surg.* Publicação on line. 28 de Dezembro 2012. Disponível em <
http://link.periodicos.capes.gov.br/ez27.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41?url_ver=Z39.88-2004&url_ctx_fmt=infofi/fmt:kev:mtx:ctx&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&ctx_ver=Z39.88-2004&rft_id=info:sid/sfxit.com:azlist&sfx.ignore_date_threshold=1&rft.object_id=100000000365607&svc.fulltext=yes>. Acesso em: 30 Jun. 2013.

32 - JUNG, A.; BISAZ, S. e FLEISCH, H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates on hydroxyapatite crystals. *Calcif. Tissue Res.*v.11, p.269-280, 1973
apud
RODAN, G.A. e FLEISH, H.A. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *J. Clin. Invest.* v..97, n.12, p. 2692-2696, 1996.

33 – KHOSLA, S.; BURR, D.; CAULEY J. *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a Task force of the American Society of Bone and Mineral Research. *J Bone and Mineral Research*, v. 22, n. 10, p. 1479-1491, 2007.

34 - KOKA, S.; BABU, N. M. S.; NORELL, A., Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont res.*, v.54, p108–111, 2010.

35 - KUNCHUR, R.; NEED, A.; HUGHES, T. *et al.* Clinical Investigation of C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.*, v.67, p.1167-1173, 2009.

36 - LANGHOFF, J.D.; VOELTER, K; SCHARNWEBER D. *et al.* Comparison ofchemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg.*,v.37, p.1125-1132, 2008.

37 - LAZAROVICI, T.S.; MESILATY-GROSS, S.; VERED, I. *et al.* Serologic Bone Markers for Predicting Development of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.*, v.68, p.2241-2247, 2010.

38 LAZAROVICI,T.S.; YAHALOM,R.; TAICHER,S. *et al.* Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Single-Center Study of 101 Patients. *J Oral Maxillofac Surg.* v. 67, p.850-855, 2009.

39 - MARTIN, D. C.; O'RYAN, F. S.; INDRESANO *et al.* Characteristics of Implant Failures in Patients With a History of Oral Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* v. 68, p.508-514, 2010.

40 – 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. *J Oral Maxillofac Surg* v.65, p.2397-2410, 2007.

41 - MARX, R. E. Pamidronato (Aredia) e Zoledronato (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. oral Maxillofac. Surg.* vol. 61, p. 1115-7, 2003.

42 – MARX, R.E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M. *et al.* Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.*, v. 63, p.1567-1575, 2005

43 - MAVROKOKKI, T.; CHENG,A.; STEIN, B. *et al.* Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* . v.65, p.415-423, 2007.

44 - McCLUNG, M.; HARRIS, S.T.; MILLER, P.D. *et al.* Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday. *Amer J Med.* v.126, p.13-20, 2013.

45 - MERAW, S.J.; REEVE, C.M.; WOLLAN, P.C. Use of alendronate in periimplant defect regeneration. *J Periodontol.*, v.70, n.2, p.151-158, 1999.

46 - MERCER, E.; NORTON, T.; WOO, S. *et al.* Ninety-One Osteoporosis Patients Affected with Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. *Calcif Tissue Int.* Publicado on line em 12 Junho de 2013. Disponível em < http://link.periodicos.capes.gov.br/ez27.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41?url_ver=Z39.88-2004&url_ctx_fmt=infofi/fmt:kev:mtx:ctx&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&ctx_ver=Z39.88-2004&rft_id=info:sid/sfxit.com:azlist&sfx.ignore_date_threshold=1&rft.object_id=954925486756&svc.fulltext=yes >. Acesso em 10 de Jul. 2013.

47 - MIGLIORATI, C.A.;CASIGLIA, J.;EPSTEIN, J. *et al.* Managing the care of patients with Bisphosphonate associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *JADA.*,v.136, p.1658-1668, 2005.

48 - MOINZADEH, A.T.; SHEMESH, H.; NEIRYNCK, N.A.M. *et al.* Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endod J.*, v.46, p.391–398, 2013.

49 - MOZZATI, M.; ARATA, V. e GALLESIO, G. Tooth extraction and oral bisphosphonates: Comparison of different surgical protocols. *J Bone Spine.*, v.78, n.6, p.647–648, 2011.

50 - MOZZATI, M.; ARATA, V. e GALLESIO, G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.*, v.24, p.1707-1712, 2013.

51 - O`CONNELL, J.E.; IKEAGWANI, O.; KEAMS, G.J. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery. *Ir J Med Sci.*, Publicado Online: 06 Jan. 2012.

52 - OROZCO, M. e MAALOUF, N.M. Safety of Bisphosphonates. *Rheum Dis Clin N Am.* v.38, p.681-705, 2012.

53 - PAULA e SILVA, R.O.; BRANDÃO,K.M.A.; PINTO, P.V.M. *et al.* Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v.31, n.2, p.63-68, 2009.

54 – PINTO NETO, A.M.; SOARES, A.; URBANETS, A.A. *et al.* Consenso brasileiro de osteoporose. *Rev Bras Reumatol* . v.42, n.6, p.343-354, 2002 .

55 - POPOVIC, K.S. e KOCAR, M. Imaging findings in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Radiol Oncol.*, v.44, n.4, p.215-219, 2010.

56 - PURCELL,P.M.;BOYD, I.W. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust.* v. 182, n.8, p. 417-418, 2005.

57 - RINCHUSE, D.J.; RINCHUSE, D.J.; SISOVICKA, M.F. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates:a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*, v. 131, p.321-326, 2007.

58 - RINCÓN,I.H.; RODRÍGUEZ, I.Z.; TAMBAY, M.C.; MORENO, J.J.M. Osteonecrosis of the jaws and Bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* v. 12, p.267-71, 2007.

59 - RO, C. e COOPER, O. Bisphosphonate Drug Holiday: Choosing Appropriate Candidates. *Curr Osteoporos Rep.*, v.11, p. 45-51, 2013.

60 - RODAN, G.A. e FLEISH, H.A. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *J. Clin. Invest.* v..97, n.12, p. 2692-2696, 1996.

61 - RUGGIERO, S.L.;DODSON, T.B.;ASSAEL, L.A. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.*, v.67, p.2-12, 2009.

62 - RUGGIERO, S.L.; FANTASIA J.; CARLSON E. Bisphosphonate-related osteonecrosis o the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* v. 102, n.4, p.433–41, 2006.

63 - RUGGIERO, S. L.; MEHROTRA, B.; ROSENBERG, T. J. *et al.*, Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. oral Maxillofac. Surg.* vol. 62, p. 527-34, 2004.

64 - SARATHY, A.P.; BOURGEOIS JR, S.L.;GOODELL, G.G. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws and Endodontic Treatment: Two Case Reports. *J Endod.*, v.31, n.10, p.759-763.

65 - SETON, M.; KRANE,S.M. Use of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* v.3, n.5, p.913-918, 2007. Disponível em: < <http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:5310895> >. Acesso em: 30 jun.2013.

66 - SINISCALCHI, E.N.; CATALFAMO, L.; ALLEGRA, A. *et al.* Titanium Miniplates: A New Risk Factor for the Development of the Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniof Surg.*, v.24, p.01, 2013.

67 - STARCK, W. J.; EPKER, B. N. Failure of osseointegrated dental implants after bisphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int. J. oral Maxillofac. Surg.*,vol. 10, p. 74-8, 1995.

68 - TAM, Y.; KAR, K.; NOWZARI, H.*et al.* Osteonecrosis of the Jaw after Implant Surgery in Patients Treated with Bisphosphonates – A Presentation of Six Consecutive Cases.*Clini Implant Dent Relat Re.* , Publicado Online: 2013.

69 - THUMBIGERE-MATH, V.; TU, L.; HUCKABAV, S. *et al.* A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates. *Am J Clin Oncol.*, v.35, p.386-392, 2012.

70 - VAHTSEVANOS, L.; KYRGIDIS, A.; VERROU, E. *et al.* Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.*, v.27, n.32, p.5356-5362, 2009.

71 - VESCOVI, P.; CAMPISI, G.; FUSCO, V. *et al.* Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol.* v.47, p.191-194, 2011.

72 - VESCOVI, P.; MERIGO, E.; MELETI, M. *et al.* Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med.* v.41, p.214-221, 2012.

73 - WALTER, C.; AL-NAWAS, B.; GROTZ, K.A. *et al.* Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol.*,v.54, p.1066-1072, 2008.

74 - WATTERS, A.L.;HANSEN, H.J.; WILLIAMS, T. *et al.* Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, v.115, p.192-200, 2013.

75 - YOSHINARI, M.; ODA, Y.; INOUE, T. *et al.* Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate immobilized titanium implants. *Biomaterials.*, v.23, p. 2879-2885, 2002.