

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CURSO DE BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

MARCELA ELIZA LEITE NOGUEIRA MONTENEGRO BENTO

**BIFOSFONATOS E OSTEONECROSE DOS MAXILARES: UM ESTUDO
BIBLIOGRÁFICO**

**PATOS-PB
2018**

MARCELA ELIZA LEITE NOGUEIRA MONTENEGRO BENTO

**BIFOSFONATOS E OSTEONECROSE DOS MAXILARES: UM ESTUDO
BIBLIOGRÁFICO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), como parte dos requisitos para obtenção do título Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Julierme Ferreira Rocha

**PATOS-PB
2018**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

B478b Bento, Marcela Eliza Leite Nogueira Montenegro
Bifosfonatos e osteonecrose dos maxilares: um estudo bibliográfico /
Marcela Eliza Leite Nogueiro Montenegro Bento. – Patos, 2018.
56f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Odontologia) – Universidade Federal
de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2018.

"Orientação: Prof. Dr. Julierme Ferreira Rocha".

Referências.

1. Osteonecrose. 2. Disfosfonato. 3. Maxilares. I. Título.

CDU 616.314-089

MARCELA ELIZA LEITE NOGUEIRA MONTENEGRO BENTO

**BIFOSFONATOS E OSTEONECROSE DOS MAXILARES: UM ESTUDO
BIBLIOGRÁFICO**

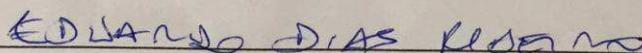
Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à coordenação do curso de
Odontologia da Universidade Federal de Campina
Grande – UFCG como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Monografia aprovada em 16 / 07 / 18

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Julierme Ferreira Rocha - Orientador Universidade Federal de
Campina Grande-UFCG



Prof. Dr. Eduardo Dias Ribeiro - 1º Membro Universidade Federal de Campina
Grande-UFCG



Prof.ª MSc. Rebeca Dantas Alves Figueiredo - 2º Membro Universidade
Federal de Campina Grande-UFCG

Dedico este trabalho à minha mãe, Barbara, por todas as renúncias que ela fez na vida para hoje eu ser quem sou.

Agradecimentos

Agradeço Deus por me abençoar sempre e permitir a realização de um sonho.

À minha amada mãe, Barbara, pessoa que mais amo no mundo e abdicou de todos os seus sonhos para que o meu fosse realizado. Tudo que sou hoje devo a ela e é com imensa gratidão que concluo minha graduação graças a todo estímulo que ela me deu para estudar.

À minha tia, Alana, por ser minha segunda mãe, e me dar todo apoio e carinho sempre.

Ao meu pai, Marcelo, por me trazer alegria sempre.

Ao meu irmão, João Gabriel, por sua sabedoria e sensatez.

Aos demais integrantes da família que ajudaram no que puderam para minha formação, principalmente, vovô Patrício, tio Alan e tia Lúgia.

Ao meu querido orientador, Julierme, pela paciência, por todas as oportunidades, por ser uma pessoa excepcional, humilde e de um enorme coração. Alguém que não apenas me ajudou no meio acadêmico, mas que se tornou um grande amigo.

Aos meus colegas integrantes da Liga Acadêmica de Cirurgia da UFCG, que me acolheram nessa família.

Aos meus amigos de João Pessoa, que mesmo na distância nunca se afastaram de mim. Principalmente Isabela, Lívia, Vanessa, Bruno, Milla, Juliana, João Luiz, Clara, Gustavo, Dolores, Andréa, Ana Luísa, Gabriella e Laísa.

À minha família patoense Paulo, Richelle, Julliany, Rayanne, Letícia, Karina, Randerson e Malu.

Agradeço imensamente a Vinícius, Hugho, Laís, Alana, Allan, Dayse, Rebequinha por serem grandes amigos que fiz durante essa jornada.

A todos meus colegas que de alguma forma conviveram comigo e ajudaram nessa experiência incrível que é a universidade.

A todos os demais professores que contribuíram para minha formação. Principalmente Eduardo Dias, Cadmo, Angélica, Rodrigo Rodrigues, Keila e Ana Carolina.

A todos os funcionários da UFCG que também me ajudaram nessa jornada. Em especial, meu querido amigo Damião.

RESUMO

Os bisfosfonatos são uma categoria de drogas desenvolvidas nos últimos trinta anos para uso em várias doenças do metabolismo dos ossos, dentes e cálcio. Apesar dos efeitos alcançados pela medicação, efeitos adversos vêm acompanhados. O de maior relevância para a odontologia é a osteonecrose dos maxilares. Esta é explanada a partir de uma série de fatores já conhecidos, como uma elevada concentração da droga nos maxilares, pois estes ossos possuem uma grande vascularização e alta atividade metabólica celular; e devido a presença dos órgãos dentários e recorrentes remodelações do ligamento periodontal. A busca dos artigos para esta revisão usou as bases de pesquisa online: Scielo, Lilacs, Bireme e Pubmed. Como estratégias de busca utilizaram-se as palavras-chaves: osteonecrosis, jaw e diphosphonates e limitou-se ao período de 2001 a 2017. A indução de osteonecrose dos maxilares pelo uso crônico de bisfosfonatos, fez com que o exame CTX (c-terminal telopeptide) ganhasse respaldo por conseguir demonstrar, em níveis séricos, a possibilidade dos pacientes que fazem uso de bifosfonatos desenvolverem osteonecrose dos maxilares. A adequação do meio bucal e cirurgias orais antes de iniciar a terapia medicamentosa com BFs (bifosfonatos) podem evitar o surgimento da osteonecrose e o exame CTX não é capaz de prever o desenvolvimento da osteonecrose, mas é um auxiliar na avaliação dos riscos que procedimentos eletivos podem causar nos pacientes.

Palavras-chave: Osteonecrose. Difosfonato. Maxilares.

ABSTRACT

Bisphosphonates are a category of drugs in the last thirty years for the use of various diseases of the metabolism of bones, teeth and calcium. Despite the effects of medication, adverse effects were found. The most relevant adverse effect for dentistry is osteonecrosis of the jaws. This is explained in the series of midrange insidental, in the tummed as maximal blood, in the jaws of the large tuminalization and large metabolic cellular activity; The presence of dental organs and recurrent remodeling of the periodontal ligament. Due to the evidence of osteoporosis of the jaws by the chronic use of antibodies, the CTX examination may help by showing at serum levels the chance of patients using bisphosphonates to develop osteonecrosis of the jaw. A review of articles using the online search database: Scielo, Lilacs, Bireme and Pubmed. As the searches were used as key words: osteonecrosis, mandible and diphosphonates and limit to the period from 2001 to 2017. The confirmation of osteoporosis of the jaws by the chronic use of bisphosphonates, the CTX exami was gaining support by being able to demonstrate in serum levels the possibility of patients who use bisphosphonates develop osteonecrosis of the jaw. The adequacy of the oral environment and oral surgeries before initiating drug therapy with BFs may prevent the onset of osteonecrosis and the CTX exam is not able to predict the development of osteonecrosis but is a helper to predict the risks that procedures can cause in the patients.

Keywords: Osteonecrosis. Diphosphonate. Jaw.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BFs - Bisfosfonatos

BRONJ – Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos
(*Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws*)

CTX - C-terminal telopeptide

AAOMS – American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais características dos Bisfosfonatos.

Tabela 2 – Estadiamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos e tratamento sugerido

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 12 |
| 2.1 BIFOSFONATOS | 12 |
| 2.1.1 Estrutura Química | 12 |
| 2.1.2 Farmacocinética | 14 |
| 2.1.3 Mecanismo de Ação | 15 |
| 2.1.4 Indicações Terapêuticas | 15 |
| 2.1.5 Efeitos Adversos | 16 |
| 2.2 OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS | 17 |
| 2.2.1 Histórico | 17 |
| 2.2.2 Definição | 17 |
| 2.2.3 Diagnóstico | 17 |
| 2.2.4 Características histopatológicas | 18 |
| 2.2.5 Características radiográficas e clínica | 19 |
| 2.2.6 Epidemiologia e fatores de risco | 21 |
| 2.2.7 Tratamento | 22 |
| 2.3 EXAME CTX | 25 |
| REFERÊNCIAS | 27 |
| 3 ARTIGO CIENTÍFICO | 30 |
| 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 47 |
| ANEXO- NORMAS DA PUBLICAÇÃO DA REVISTA | 48 |

1 INTRODUÇÃO

Segundo Gegler et al. (2006), conhecer os diversos efeitos das medicações é de grande relevância para a escolha final da droga que irá ser indicada para cada paciente. Porém, não é possível ter um conhecimento total sobre como cada droga irá reagir e qual efeito adverso irá causar em cada paciente.

Em pacientes com metástases ósseas, mieloma múltiplo, câncer de pulmão, doença de Paget e distúrbios metabólicos do cálcio, é comum o aparecimento de sinais e sintomas que influenciam diretamente na sua qualidade de vida de maneira negativa: algia, fratura patológica, compressão da medula espinhal e presença excessiva de cálcio no sangue, como descreveram Hortobagyi et al. em 1998. Martins et al. (2009) relataram que esses episódios são resultado de processos metastáticos, que são uma consequência da ativação de osteoclastos, mediado por variadas citocinas concebidas por células neoplásicas, que vai resultar na reabsorção óssea, dando origem ao avolumamento neoplásico.

Objetivando-se monitorar e reduzir tais adversidades, os oncologistas vêm aplicando terapias com drogas chamadas bisfosfonatos (BFs), que são análogos dos pirofosfatos. Os bisfosfonatos são vigorosos inibidores da reabsorção óssea. O desempenho dos BFs tem como consequência o crescimento da mineralização óssea e da massa, aumento da resistência e diminuição das chances de fratura, além do aumento da densidade mineral, (MIGLIORATI et al. 2006).

Estudos relacionam o uso crônico de bisfosfonatos em pacientes com câncer e o surgimento de osteonecrose após exodontia. Segundo Kunchur et al. (2009), Fenández et al. (2012) e Lazarovici et al. (2010), o exame CTX, *C-terminal telopeptide*, é um exame laboratorial capaz de mensurar o carboxi-terminal telopeptídeo, um marcador bioquímico, este é um peptídeo específico de ligação do colágeno do tipo I presente no osso, tem se mostrado eficaz na mensuração do *turnover* ósseo e na previsão da remodelação óssea que o paciente irá obter durante e após o tratamento.

Dessa forma este trabalho tem por objetivo revisar a literatura em busca de dados sobre a ação dos bisfosfonatos no tecido ósseo e sua ligação com a osteonecrose avascular dos maxilares e como o exame CTX pode auxiliar os

cirurgiões-dentistas como indicador da possibilidade de ocorrência de osteonecrose em pacientes que fazem uso de bifosfonatos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 BISFOSFONATOS

Segundo Fleish et al. (2002), os bisfosfonatos são uma categoria de drogas desenvolvidas nos últimos trinta anos para uso em várias doenças do metabolismo dos ossos, dentes e cálcio. De acordo com Aragão e Silva (2007), a sua primeira utilização de maneira terapêutica ocorreu com etidronado, que foi utilizado em crianças portadoras de miosite ossificante no ano de 1969.

2.1.1 Estrutura Química

Segundo Licata (1997), os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato, que é uma substância química produzida pelo próprio organismo humano, capaz de inibir a reabsorção óssea. Porém, o pirofosfato sofre hidrólise enzimática rapidamente, impossibilitando seu uso no tratamento de distúrbios ósseos.

Maahs et al. (2009) relatam que no bisfosfonato, o átomo central de oxigênio é trocado por um de carbono, essa mínima mudança faz com que essa substância torne-se mais relutante à destruição enzimática, e possua uma meia-vida biológica capaz de influenciar o metabolismo ósseo..

Outras alterações na estrutura química dos bisfosfonatos dão origem às distintas gerações dos mesmos com diferentes níveis de atividade como descreveram Wong e Wiffen em 2002. Conforme Tenenbaum et al. (2002), a primeira geração engloba o etidronato, a segunda inclui os aminobisfosfonatos, e a terceira geração é representada pelo risedronato e o zelendronato. Sendo a primeira geração denominada compostos não nitrogenados e a segunda e terceira, compostos nitrogenados. Eles também constataram que a capacidade anti-reabsortiva dos bisfosfonatos aumenta cerca de dez vezes de uma geração para outra.

Os bisfosfonatos podem ser administrados por via endovenosa ou oral. Deve-se dar importância a este fato, pois de acordo com ele, as indicações para seu uso terapêutico e biodisponibilidade podem ser alteradas. Maahs et al. (2009) constataram em sua pesquisa que bisfosfonatos endovenosos, associados à substâncias quimioterápicas, estariam mais indicados para o tratamento de hipercalecemia malignas e lesões osteolíticas metastáticas de neoplasias de

próstata, mama e o mieloma múltiplo. Os bisfosfonatos orais seriam mais indicados para o tratamento da osteoporose e doença de Paget.

Na tabela 1 podemos observar os principais bisfosfonatos, sua potência, via de administração e sua indicação terapêutica.

Tabela 1 – Principais características dos Bisfosfonatos

| Tipo de Bisfosfonato | Potência | Via de Administração | Principais indicações |
|----------------------|----------|----------------------|---|
| Etidronato | 1 | Oral | Osteoporose e Doença de Paget |
| Clodronato | 10 | Oral/Endovenosa | Osteoporose e Doença de Paget |
| Tiludronato | 10 | Oral | Doença de Paget |
| Pamidronato | 100 | Endovenosa | Metástase óssea do câncer de mama, Lesões osteolíticas de mieloma múltiplo e doença de paget |
| Alendronato | 500 | Oral | Osteoporose, Osteopenia, Doença de Paget |
| Ibandronato | 1000 | Oral/Endovenosa | Osteoporose |
| Residronato | 2000 | Oral/Endovenosa | Osteoporose, Doença de Paget, Lesões Osteolíticas de Mieloma múltiplo e Hipercalcemia Maligna |
| Zolendronato | 10000 | Endovenosa | Lesões osteolíticas de mieloma múltiplo e metástase de tumores sólidos |

Fonte: Adaptado de Sharma et al. (2013).

2.1.2 Farmacocinética

Gonzales e Garcia (2005) descreveram em sua pesquisa, que os bisfosfonatos são pouco solúveis e a biodisponibilidade nas formas orais é muito fraca, tendo menos de 5% de absorção. Além disso, a absorção já sofre uma diminuição no momento da ingestão. Quando administrados, são rapidamente

eliminados da circulação com uma meia-vida de algumas horas. Vinte a 80% são fixados no esqueleto e o restante é secretado pelo rim de forma não metabolizada.

Os bisfosfonatos tendem a se ligar aos ossos de maior volume. Eles não são distribuídos de maneira homogênea pelo osso, tendo mais afinidade pelo trabeculado ósseo. A infusão rápida ou altas doses de bisfosfonatos podem causar deposição em tecidos não calcificados, no fígado, baço e rim. Em pacientes com insuficiência renal, a dose deve ser ajustada de acordo com a taxa de filtração glomerular.

2.1.3 Mecanismo de Ação

Segundo Ruggiero et al. (2004), bisfosfonatos ligam-se avidamente ao osso, em volta da reabsorção osteoclástica, ocasionando níveis muito altos da medicação nas lacunas de reabsorção. Isso ocorre devido o fato dos bisfosfonatos não serem metabolizados.

Maahs et al. (2009) também relatam em sua pesquisa a capacidade dos bisfosfonatos em interferir no metabolismo ósseo, devido sua afinidade com o cálcio desse tecido, e de acordo com Souza et al. (2009), essa interferência se dá em três níveis: tecidual, celular e molecular.

No nível tecidual, é observada uma diminuição tanto da reabsorção, quanto do *turnover* ósseo. Hewitt e Farah (2007) relatam que essa mudança na composição óssea é ditada pelo grau em o que o *turnover* ósseo é impedido, pois são processos que estão conectados. Além disso, os autores afirmam que no nível celular, seu objetivo é a inibição da função dos osteoclastos de várias maneiras (impossibilitando seu recrutamento, diminuindo-o, e inibindo também sua ação na superfície óssea). Já em condições moleculares, as pesquisas sugerem que a função osteoclástica seria alterada pela comunicação dos bisfosfonatos com um receptor presente na superfície da célula ou uma enzima no seu interior. Ruggiero et al. (2004), relatam que a não metabolização da droga permite que ela permaneça no tecido ósseo por um longo período de tempo.

2.1.4 Indicações Terapêuticas

Os bisfosfonatos têm sido empregados como terapia medicamentosa em pacientes que sofrem de metástases ósseas, principalmente as de elevada

morbidade. De acordo com a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), os bisfosfonatos têm sido indicados com eficácia comprovada no tratamento da hipercalcemia moderada a severa, relacionada a malignidade; lesões osteolíticas relacionadas ao mieloma múltiplo e ao câncer de mama; e atualmente, os bisfosfonatos também têm se mostrado eficazes no tratamento de lesões osteolíticas surgidas de outras neoplasias sólidas.

Segundo Martins et al. (2009), os bisfosfonatos endovenosos são administrados em pacientes oncológicos, enquanto que os de uso oral são designados para o tratamento de outras doenças ósseas, como a osteoporose.

2.1.5 Efeitos Adversos

Apesar dos efeitos alcançados pela medicação, efeitos adversos vêm acompanhados. O de maior relevância para a odontologia é a osteonecrose dos maxilares. Esta é explanada a partir de uma série de fatores já conhecidos, como uma elevada concentração da droga nos maxilares, pois estes ossos possuem uma grande vascularização e alta atividade metabólica celular; e devido a presença dos órgãos dentários e recorrentes remodelações do ligamento periodontal. (MARTINS, 2009) e (DOTTO e DOTTO, 2011).

2.2 OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS

2.2.1 Histórico

O primeiro autor a descrever a osteonecrose dos maxilares foi Marx no ano de 2003, mas naquela época ele se referia a osteonecrose como “*avascular necrosis of jaw*”.

2.2.2 Definição

Podemos utilizar a definição de osteonecrose dos maxilares segundo Martins et al. (2009), em que os autores disseram que a osteonecrose seria a inaptidão do tecido ósseo afetado em reparar e se remodelar frente a quadros inflamatórios induzidos por estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal. Os mesmos autores afirmam que o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares pode estar envolvido a vários fatores de risco, como a potência de cada tipo de bisfosfonato, a via de administração, sendo a intravenosa a que mostra os maiores riscos, a duração do tratamento, o tipo de câncer, diabetes, alcoolismo, tabagismo e a presença ou não de traumas cirúrgicos, principalmente exodontias.

2.2.3 Diagnóstico

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) em 2007 estabeleceu critérios oficiais para o diagnóstico de Biphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaw (BRONJ), que seriam:

1. Tratamento prévio ou atual com bifosfonatos;
2. Exposição óssea persistente na região maxilo-facial;
3. Ausência de histórico de radioterapia nos maxilares.

Segundo Ruggiero et al. (2009), esses fatores são pré-requisitos para que paciente seja diagnosticado com BRONJ. No entanto, existem outros sinais e sintomas que podem estar relacionados com esta condição. Segundo Yarom et al. (2007), as características clínicas de BRONJ em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos orais podem se apresentar através de dor, exposição óssea, secreção purulenta e edema, as quais são semelhantes às características expostas em

terapias com bifosfonatos intravenosos. Porém, segundo Ruggiero, Fantasia e Carlson (2006) a osteonecrose pode manter-se assintomática por semanas, meses ou até mesmo anos e apenas irá se tornar sintomática se houver a presença de um estímulo, seja uma inflamação ou infecção. Esses sinais e sintomas podem ocorrer espontaneamente ou após cirurgia dentoalveolar.

2.2.4 Características histopatológicas

No estudo histopatológico realizado por Marx e Tursun (2012), foi relatado que 37 casos (100% de sua amostra) de BRONJ apresentavam osso necrótico, evidenciado por lacunas osteocíticas vazias, ausência de circundação osteoblástica e sistema de Harvers e canais de Volkmann vazios. Nenhum dos casos estudados apresentou células inflamatórias ou vasos sanguíneos no espaço medular. O espaço medular de todas as amostras era acelular.

Em 9 dos 37 casos foram encontradas grandes quantidades de detritos celulares. Houve evidência de bordas de osso “recortadas” representando lacunas de Howship vazias, com tamanho e profundidade variáveis. Em 28 das 37 amostras foram vistos microorganismos na superfície das mesmas.

2.2.5 Características radiográficas e clínicas

Mudanças radiográficas não são observadas até que se tenha um extenso envolvimento ósseo. De qualquer forma, radiografias periapicais e panorâmicas podem não mostrar consideráveis modificações nos estágios iniciais de BRONJ. Alterações tardias podem disfarçar patologias costumeiras periapicais como espessamento do ligamento periodontal, osteomielites ou mieloma. Após um longo período de utilização dos BFs, pode ser observada esclerose óssea, ou seja, uma maior formação de osso compacto numa região, e nesse caso, na lâmina dura. Tomografias computadorizadas auxiliam no diagnóstico e planejamento cirúrgico dos casos de BRONJ. (MARTINS, 2009), (RUGGIERO, 2006), (MIGLIORATI, 2003), (MIGLIORATI, 2005) e (MARX, 2005).

Gegler et al. (2006), por sua vez, relatam o caso de uma paciente de 55 anos, portadora de diabetes e tabagista, que se queixava de desconforto e dor ao usar a prótese total superior, relatando que o processo havia iniciado há aproximadamente um ano, quando foi submetida a extrações dentárias. O exame clínico revelou além de forte halitose, áreas de tecido ósseo exposto e necrótico por todo o rebordo

alveolar superior e na mandíbula, próximo à região de molares esquerdo. A paciente relatou ter tido um câncer da mama há 11 anos, tendo realizado tratamento cirúrgico, rádio e quimioterápico. Aos dez anos de acompanhamento, foi iniciado o uso de bisfosfonato, sendo este utilizado por 21 meses, via endovenosa, com administrações mensais de 4 mg. Além do bisfosfonato, a paciente usava hidroclorotiazida, fluoxetina, glibenclamida, ácido acetilsalicílico e diclofenaco potássico. Ao exame radiográfico, observaram-se áreas radiolúcidas irregulares, com limites difusos, em toda a extensão do processo alveolar da maxila e na região posterior esquerda da mandíbula, relacionadas às imagens de alvéolos dentários.

2.2.6 Epidemiologia e fatores de risco

Segundo Sharma et al. (2013), nos últimos anos, dados bibliográficos sobre a incidência de BRONJ têm sofrido uma certa variação, pois são dependentes da potência do bifosfonato utilizado, a via de administração e o tempo que o paciente foi tratado com a droga.

Os bifosfonatos nitrogenados utilizados por via endovenosa demonstram uma maior incidência de BRONJ. Apesar de existir, em menor número, uma relação também com os que são administrados por via oral como pode ser observado nos estudos de Marx, Cillo e Ulloa (2007) e Ruggiero et al. (2009). Na terapia com bisfosfonatos endovenosos em pacientes com mieloma múltiplo, de acordo com Migliorati et al. (2005), estima-se que cerca 1,8% a 12,8% dos pacientes desenvolvam osteonecrose dos maxilares.

Durie et al. (2005) dirigiram um estudo com 904 pacientes com mieloma, sendo que, destes, 62 tinham o diagnóstico de BRONJ e 54 possuíam a suspeita da doença. Setenta e um por cento da amostra havia recebido tratamento com ácido zoledrônico e 29% com pamidronato. No decorrer do estudo, após 36 meses de tratamento, 10% dos pacientes que receberam ácido zoledrônico e 4% dos tratados com pamidronato tiveram BRONJ. Para o ácido zoledrônico o tempo, em média para o surgimento da ONMAB foi cerca de 18 meses e 6 anos para o pamidronato.

De acordo com Ruggiero, Fantasia e Carlson (2006), os fatores de risco relacionados ao surgimento de BRONJ mais frequentes são histórico de trauma dentoalveolar, longo tempo exposição ao bisfosfonato, e o tipo de bisfosfonato. Martis et al. (2009), Migliorati et al. (2005), Marx et al. (2005) e Durie et al. (2005)

mencionam a pobre higiene oral, doenças infecciosas orais, traumas causados por próteses removíveis como fatores de risco. Migliorati et al. (2003) e Ruggiero et al. (2004) citam que outros fatores de risco associado são o tipo de câncer, diagnóstico simultâneo de osteopenia ou osteoporose juntamente com diagnóstico do câncer, terapia com corticóides e outros quimioterápicos, diabetes, uso de álcool e tabaco.

De todos os fatores de risco mencionados o trauma dentoalveolar é considerado o fator mais consistente e prevalente mencionado pela literatura. Isso reforça a relevância de se manter uma boa saúde bucal e evitar exodontias em pacientes que estão fazendo tratamento com esse tipo de medicação.

2.2.7 Tratamento

Segundo Ruggiero, Fantasia e Carlson (2006), quando o paciente apresenta ONMAB, o tratamento se faz necessário e seus objetivos são evitar o acontecimento ou desenvolvimento de necrose, acabar com a dor do paciente e fazer o controle da infecção. O tratamento da ONMAB é bastante diversificado, duvidoso e difícil, tendo em vista que até o momento nenhum tratamento efetivo ainda foi proposto. O protocolo indicado para cada caso dependerá do grau clínico em que doença se encontra. O tratamento é integrado e envolve o uso de antibióticos, irrigação local com solução antimicrobiana, debridamento local da ferida, sequestrectomia cirúrgica, uso de plasma rico em plaquetas e oxigenação hiperbárica, de acordo com os estudos de Ruggiero, Fantasia e Carlson (2006), *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, Ruggiero et al. (2004) e Engroff et al. (2007).

Como foi visto no tópico 4.2.5 desta revisão, Gegler et al. (2006) relataram dois casos de pacientes do sexo feminino que tiveram câncer de mama e ambas foram tratadas com radioterapia e quimioterapia; e recebiam administrações mensais de bisfosfonatos via endovenosa. Logo após o diagnóstico de osteonecrose de uma das pacientes, foi interrompido o uso de bisfosfonatos e foi instituída antibioticoterapia por via oral com clindamicina, bochechos com clorexidina e uso tópico de iodopovidona. A outra paciente apresentava três áreas de tecido ósseo necrótico exposto na mandíbula. O diagnóstico da biopsia realizada do tecido exposto foi de osteomielite e tecido necrótico. O tratamento estabelecido foi antibioticoterapia com ciprofloxacina sistêmica e uso tópico oral de clorexidina.

A seguir, a tabela 2 irá apresentar um sistema de estadiamento da BRONJ. Ela sugere um tratamento específico baseado no estadiamento osteonecrose

induzida pelo uso de bisfosfonatos e particularidades clínicas, segundo a AAOMS (RUGGIERO, 2014).

Tabela 2 – Estadiamento e tratamento sugerido

| Estadiamento | Características Clínicas | Tratamento |
|--------------|---|--|
| Em risco | Sem osso necrótico aparente em pacientes que têm sido tratados com bisfosfonatos orais ou intravenosos. | Nenhum tratamento indicado. Orientações ao paciente. |
| Estágio 0 | Sem evidência clínica de osso necrótico, mas os pacientes exibem achados clínicos, alterações radiográficas e sintomas não específicos. | Manejo sistêmico, incluindo uso de medicação para dor e antibióticos. |
| Estágio 1 | Mostra de osso necrótico ou fístulas em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção. | Colutório oral antibacteriano. Acompanhamento clínico trimestral. Orientações ao paciente e revisão das indicações para continuar a terapia com bisfosfonato. |
| Estágio 2 | Exposição de osso necrótico ou fístulas associadas com infecção, evidenciadas por dor e eritema na região de exposição óssea com ou sem drenagem purulenta. | Tratamento dos sintomas com antibióticos orais. Colutório oral antibacteriano Controle da dor. Debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controle da infecção. |
| Estágio 3 | Exposição de osso necrótico ou fístulas em pacientes com infecção e uma ou mais das seguintes características: osso necrótico exposto, estendido além da região do osso alveolar; fratura patológica; fístula extraoral; comunicação oroantral ou oronasal; osteólise, estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou seio maxilar. | Colutório oral antibacteriano. Antibioticoterapia e controle da dor. Debridamento cirúrgico ou ressecção como paliativo a longo prazo de infecção e dor. |

Fonte: Adaptado de Ruggiero et al. (2014)

2.3 EXAME LABORATORIAL CTX

Segundo Kunchur et al. (2009), o *C-terminal telopeptide* (CTX) é um exame laboratorial capaz de mensurar o carboxi-terminal telopeptídeo, um marcador bioquímico, este é um peptídeo específico de ligação do colágeno do tipo I presente no osso. A utilização de marcadores bioquímicos obtidos em exames de sangue e urina é considerada muito mais eficaz na detecção de algum tipo de alteração no mecanismo reabsorção do tecido ósseo em relação a outros métodos de mensuração de densidade do osso, como por exemplo, a densitometria óssea. Quando há uma diminuição no *turnover*, os níveis de CTX também diminuem, exatamente como ocorre com o uso de bisfosfonatos. Essas mudanças são rápidas, podem ser percebidas em poucas semanas após o início da terapia com a droga.

A interpretação do exame laboratorial CTX para a tomada de decisões clínicas é de extrema importância, sendo considerado como alto risco para valores menores que 100pg/mL, risco moderado para valores de 100pg/mL a 150pg/mL e risco mínimo para níveis maiores que 150pg/mL, de acordo com Fernández et al. (2012).

Marx, Cillo e Ulloa (2007) compararam 30 casos de pacientes que faziam uso do bisfosfonato oral e 116 pacientes que faziam o uso de bisfosfonato intravenoso. Concluiu-se que o uso oral induz a osteonecrose de uma maneira mais previsível, menos séria, em menor constância e com melhor resposta ao tratamento, quando comparado ao uso intravenoso. Os resultados do exame CTX dependem do tempo de utilização do bisfosfonato oral e são capazes de apontar uma possível recuperação na remodelação óssea, com valores aumentados, se o bisfosfonato oral for descontinuado, sendo uma ferramenta útil para avaliar os riscos e orientar o tratamento. Kwon et al. (2009) encontraram uma associação entre valores séricos de CTX e a severidade de BRONJ. No entanto, os autores concluíram que um baixo valor de CTX não necessariamente irá equivaler a sintomas mais graves.

A pesquisa de Lazarovici et al. (2010) constatou que os níveis de CTX abaixo de 150pg/MI estavam associados ao desenvolvimento da osteonecrose, pois numa amostra de 78 pacientes que faziam tratamento com bisfosfonatos e necessitavam de exodontias, 51 eram tratados com BFs orais e 27 com BFs endovenosos, sendo 4 (7,8%) pacientes tratados com BFs orais e 14 (51,8%) tratados com BFs endovenosos desenvolveram osteonecrose.

Carini et al. (2012) reforçam que a coleta de sangue para realização do teste deve ser de 1mL (mantido em temperatura ambiente), Marx et al., em 2007, sugeriu que o teste fosse realizado com pacientes em jejum matinal, e tal sugestão tornou-se um protocolo, pois foi comprovado que alterações ao longo do dia eram capazes de modificar os níveis séricos de CTX. Passof (2013) constatou em sua pesquisa que os níveis séricos mais fiéis de CTX não dependem somente da realização do exame em jejum, mas também da faixa etária, sexo, tabagismo, função renal e etc.

O exame CTX foi considerado por Chailurkit et al. (2001) o melhor teste para constatar mudanças na densidade óssea em longo prazo, o autor o considera o exame mais sensível em relação a outros tipos marcadores de reabsorção óssea. O CTX é capaz de exibir de maneira mais precoce a resposta à terapia, em um mês já é possível de prever a mudança da densidade óssea a longo prazo. Kunchur et al. (2009) falam sobre o teste não ser capaz de mensurar os efeitos antiangiogênicos nos tecidos moles, que são contribuintes para o aparecimento da osteonecrose. Mesmo assim, o autor não descarta a importância do teste para a tomada de decisões cirúrgicas e redução dos riscos. Larazovici et al. (2010) afirmam que o CTX não irá prever o desenvolvimento de osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos, mas sem dúvidas tem um papel significativo na avaliação de riscos antes de intervenções cirúrgicas nos pacientes que fazem tratamento com bisfosfonatos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAGÃO, Ana Luiza Andrade; SILVA, Ivani Novato. Uso de bifosfonatos em crianças e adolescentes. **Sociedade Mineira de Pediatria Composição da Diretoria–Triênio 2006/2009**, v. 3335, n. 4006/9237, p. 218, 2007.

CHAILURKIT, La-or et al. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: an experience in a clinical laboratory. **Clinical chemistry**, v. 47, n. 6, p. 1083-1088, 2001.

DOTTO, Marcelo Luis; DOTTO, Anderson Cesar. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos-revisão de literatura e relato de caso. **RFO UPF**, v. 16, n. 2, p. 229-233, 2011.

DURIE BG, KATZ M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **N Engl J Med**. p. 99-102, 2005.

ENGROFF, Stephen L.; KIM, Dongsoo David. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction?. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 65, n. 11, p. 2374-2385, 2007.

FLEISCH, Herbert et al. Bisphosphonates: mechanisms of action. In: **Principles of Bone Biology (Second Edition)**. 2002. p. 1361-XLIII.

FLICHY-FERNÁNDEZ, Antonio J. et al. Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. **Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal**, v. 17, n. 3, p. e367, 2012.

GEGLER, Aderson; CHERUBINI, Karen; FIGUEREDO, Maria Antônia Z; YURGEL, Liliane Soares & AZAMBUJA, Alan A. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**. vol. 52, no. 1, pp. 25-31, 2006.

GONZÁLEZ, E. Barrios; NIETO, V. García. Uso de bisfosfonatos en la infancia. **Mesa Redonda**, 2005.

HEWITT, Catherine & FARAH, Camile S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. **J Oral Pathol Med**. vol. 36, no. 6, pp. 319-328, 2007.

HORTOBAGYI, Gabriel N.; THERIAULT, R. L.; LIPTON, A.; PORTER, L.; BLAYNEY, D.; SINOFF, C.; WHEELER, H.; SIMEONE, J. F.; SEAMAN, J. J.; KNIGHT, R. D.; HEFFERNAN, M.; MELLARS, K. & REITSMA, D. J. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 16, no. 6, pp. 2038-2044, 1998.

KUNCHUR, Ranjit et al. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 6, p. 1167-1173, 2009.

LAZAROVICI, Towy Sorel et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 68, n. 9, p. 2241-2247, 2010.

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

MAAHS, Marcia Angelica Peter et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis. **Revista Odonto Ciência**, v. 24, n. 4, p. 337-344, 2009.

MARTINS, Marco Antonio T.; DEL GIGLIO, Auro; MARTINS, Manoela D.; PAVESI, Vanessa C. S.; LASCALA, César A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. vol. 31, no. 1, pp. 41-46, 2009.

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.**, Philadelphia, v. 65, no. 12, p. 2397-2410, Dec. 2007.

MARX, R. E.; TURSUN, R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 41, n. 3, p. 283-289, 2012.

MARX, Robert E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.

MARX, Robert; SAWATARI, Yoh; FORTIN, Michel & BROWMAND, Vishtasb. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, vol. 63, no. 11, pp. 1567-1575, 2005.

MIGLIORATI, C. A. et al. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada a bifosfonatos—Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. **JADA**, vol. 6, no. 3, pp. 5-16, 2006.

MIGLIORATI, Cesar A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 22, p. 4253-4254, 2003.

MIGLIORATI, Cesar A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position

paper. **The Journal of the American Dental Association**, v. 136, n. 12, p. 1658-1668, 2005.

PASOFF, Michael. C-terminal cross-linking telopeptide as a serologic marker for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: review of 2 cases. **J Can Dent Assoc**, v. 79, n. 3, p. d51, 2013.

RUGGIERO, Salvatore L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 5, p. 2-12, 2009.

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

RUGGIERO, Salvatore L.; FANTASIA, John; CARLSON, Eric. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v. 102, n. 4, p. 433-441, 2006.

RUGGIERO, SL; MEHROTRA, B; ROSENBERG, TJ & ENGROFF, SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**. vol. 62, no. 5, pp. 527-534, 2004.

SHARMA, Dileep et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. **Vascular cell**, v. 5, n. 1, p. 1, 2013.

SOUZA, Leandro Napier de; SOUZA, Ana Cristina R. A. de; MARI, Vanessa Flávia A.; BORGES, Ana Paula N. & ALVARENGA, Rodrigo L. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. **Revista Portuguesa de Estomatologia e Cirurgia Maxilo Facial**. v. 50, n. 4, pp. 229-236, 2009.

TENENBAUM, Howard C.; SHELEMAY, Avi; GIRARD, Bruno; ZOHAR, Ron & FRITZ, Peter C. Bisphosphonates and Periodontics: Potential Applications for Regulation of Bone Mass in the Periodontium and Other Therapeutic/ Diagnostic Uses. **Journal of Periodontology**. vol. 73, no. 7, pp. 813-822, 2002.

WONG, Rebecca KS; WIFFEN, Philip J. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. **The Cochrane Library**, 2002.

YAROM, N. et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. **Osteoporosis International**, v. 18, n. 10, p. 1363-1370, 2007.

3 ARTIGO

BIFOSFONATOS E OSTEONECROSE DOS MAXILARES: UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO

BIPHOSPHONATES AND OSTEONECROSIS OF JAWS: A BIBLIOGRAFIC STUDY

BENTO, MELNM¹; ROCHA, JF²

¹Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande

²Professor do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura quanto a relação do uso de bifosfonatos com a osteonecrose aneurismática dos ossos maxilares. *Material e Métodos:* A busca dos artigos para esta revisão usou as bases de pesquisa online: Scielo, Lilacs, Bireme e Pubmed. Como estratégias de busca utilizaram-se as palavras-chaves: osteonecrosis, jaw e diphosphonates e limitou-se ao período de 2001 a 2017. *Desenvolvimento:* Os bisfosfonatos são uma categoria de drogas desenvolvidas nos últimos trinta anos para uso em várias doenças do metabolismo dos ossos, dentes e cálcio. Apesar dos efeitos alcançados pela medicação, efeitos adversos vêm acompanhados. O de maior relevância para a odontologia é a osteonecrose dos maxilares. Esta é explanada a partir de uma série de fatores já conhecidos, como uma elevada concentração da droga nos maxilares, pois estes ossos possuem uma grande vascularização e alta atividade metabólica celular; e devido a presença dos órgãos dentários e recorrentes remodelações do ligamento periodontal. Devido a comprovação da indução de osteonecrose dos maxilares pelo uso crônico de bisfosfonatos, o exame CTX foi ganhando respaldo por conseguir demonstrar em níveis séricos a possibilidade dos pacientes que fazem uso de bisfosfonatos desenvolverem osteonecrose dos maxilares. *Conclusão:* A adequação do meio bucal e cirurgias orais antes de iniciar a terapia medicamentosa com BFs podem evitar o surgimento da osteonecrose e o exame CTX não é capaz de prever o desenvolvimento da osteonecrose, mas é um auxiliar na avaliação dos riscos que procedimentos eletivos podem causar nos pacientes.

DESCRITORES: Osteonecrose. Difosfonato. Maxilares.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on the relationship between the use of bisphosphonates and aneurysmal osteonecrosis of maxillary bones. *Material and Methods:* The articles search for this review used the online search databases: Scielo, Lilacs, Bireme and Pubmed. As search strategies, the following keywords were used: osteonecrosis, jaw and diphosphonates and was limited to the period from 2001 to 2017. *Development:* Bisphosphonates are a category of drugs developed in the last thirty years for use in various diseases of the metabolism of bones, teeth and calcium. Despite the effects achieved by the medication, adverse effects are accompanied. The most relevant for dentistry is osteonecrosis of the jaws. This is explained by a series of factors already known, such as a high concentration of the drug in the jaws, because these bones have a great vascularization and high cellular metabolic activity; and due to the presence of dental organs and recurrent remodeling of the periodontal ligament. Due to the evidence of the induction of osteonecrosis of the jaws by the chronic use of bisphosphonates, the CTX examination was gaining support by being able to demonstrate in serum levels the possibility of patients who use bisphosphonates to develop osteonecrosis of the jaws. *Conclusion:* The adequacy of the oral environment and oral surgeries before initiating drug therapy with BFs may prevent the onset of osteonecrosis and the CTX examination is not able to predict the development of osteonecrosis but is an aid in assessing the risks that elective procedures may cause in patients.

DESCRIPTORS: Osteonecrosis. Diphosphonate. Jaw.

1 INTRODUÇÃO

O conhecimento dos diversos efeitos dos medicamentos é importante para a escolha final da droga que irá ser determinada para cada paciente. Porém, não é possível ter um conhecimento total sobre como cada droga irá reagir e qual efeito adverso irá causar em cada paciente¹.

Em pacientes com metástases ósseas, mieloma múltiplo, câncer de pulmão, doença de Paget e distúrbios metabólicos do cálcio, é comum o aparecimento de sinais e sintomas que influenciam diretamente na sua qualidade de vida de maneira negativa: algia, fratura patológica, compressão da medula espinhal e presença excessiva de cálcio no sangue². Esses episódios são resultado de processos metastáticos, que são uma consequência da ativação de osteoclastos, mediado por variadas citocinas concebidas por células neoplásicas, que vai resultar na reabsorção óssea, dando origem ao avolumamento neoplásico³.

Objetivando-se monitorar e reduzir tais adversidades, os oncologistas vêm aplicando terapias com drogas chamadas bisfosfonatos (BFs), que são análogos dos pirofosfatos. Os

bisfosfonatos são vigorosos inibidores da reabsorção óssea. O desempenho dos BFs tem como consequência o crescimento da mineralização óssea e da massa, aumento da resistência e diminuição das chances de fratura, além do aumento da densidade mineral⁴.

Estudos relacionam o uso crônico de bisfosfonatos em pacientes com câncer e o surgimento de osteonecrose após exodontia. O exame CTX tem se mostrado eficaz na mensuração do *turnover* ósseo e na previsão da remodelação óssea que o paciente irá obter durante e após o tratamento^{5,6,7}.

Dessa forma este trabalho tem por objetivo revisar a literatura em busca de dados sobre a ação dos bisfosfonatos no tecido ósseo e sua ligação com a osteonecrose avascular dos maxilares e como o exame CTX pode auxiliar os profissionais da odontologia no prognóstico desse paciente, além de instituir medidas preventivas e tratamento conforme o estágio da doença.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica não sistemática, descritiva, qualitativa, em que foram levantados dados secundários a partir de uma amostra de 2224 artigos, dentre eles, pesquisas, revisões bibliográficas e relatos de caso, presentes nas plataformas de pesquisa *Scielo*, *Lilacs*, *Pubmed* e *Bireme*, foram selecionados 33 artigos nos idiomas português, inglês e espanhol para confecção deste Trabalho de Conclusão de Curso no período de outubro de 2017 até junho de 2018. Sendo os critérios de inclusão, artigos indexados nas bases anteriormente mencionadas; artigos selecionados por meio dos Descritores em Ciências da Saúde: *osteonecrosis*, *jaw* e *diphosphonates* e trabalhos publicados no período de 2001 a 2017. Já os critérios de exclusão utilizados foram: artigos com dados incompletos quanto à via de administração do bifosfonato e trabalhos com dados repetitivos já encontrados em artigos de maior influência.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BISFOSFONATOS

Os bifosfonatos são uma categoria de drogas desenvolvidas nos últimos trinta anos para uso em várias doenças do metabolismo dos ossos, dentes e cálcio⁸, utilizado pela primeira vez em crianças portadoras de miosite ossificante em 1969⁹.

Estrutura Química

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato, Porém, o pirofosfato sofre hidrólise enzimática rapidamente, impossibilitando seu uso no tratamento de distúrbios ósseos¹⁰. No bifosfonato, o átomo central de oxigênio é trocado por um de carbono (figura 1), essa

mudança faz com que essa substância torne-se mais relutante à destruição enzimática e possua uma meia-vida biológica capaz de influenciar o metabolismo ósseo¹¹. Outras alterações na estrutura química dos bifosfonatos dão origem às distintas gerações dos mesmos com diferentes níveis de atividade¹². A primeira geração engloba o etidronato, a segunda inclui os aminobifosfonatos, e a terceira geração é representada pelo risedronato e o zelendronato. Sendo a primeira geração denominada compostos não nitrogenados e a segunda e terceira, compostos nitrogenado e a capacidade anti-reabsortiva dos bisfosfonatos aumenta cerca de dez vezes de uma geração para outra¹³.

Os bisfosfonatos podem ser administrados por via endovenosa ou oral. Deve-se dar importância a este fato, pois de acordo com ele, as indicações para seu uso terapêutico e biodisponibilidade podem ser alteradas. Bisfosfonatos endovenosos, associados à substâncias quimioterápicas, estão mais indicados para o tratamento de hipercalcemias malignas e lesões osteolíticas metastáticas de neoplasias de próstata, mama e o mieloma múltiplo. Os bisfosfonatos orais seriam mais indicados para o tratamento da osteoporose e doença de Paget¹¹ (Tabela 1).

Tabela 1 – Principais características dos Bisfosfonatos

| Tipo de Bisfosfonato | Potência | Via de Administração | Principais indicações |
|----------------------|----------|----------------------|--|
| Etidronato | 1 | Oral | Osteoporose e Doença de Paget |
| Clodronato | 10 | Oral/Endovenosa | Osteoporose e Doença de Paget |
| Tiludronato | 10 | Oral | Doença de Paget |
| Pamidronato | 100 | Endovenosa | Metástase óssea do câncer de mama, Lesões osteolíticas de mieloma múltimo e doença de paget |
| Alendronato | 500 | Oral | Osteoporose, Osteopenia, Doença de Paget |
| Ibandronato | 1000 | Oral/Endovenosa | Osteoporose |
| Residronato | 2000 | Oral/Endovenosa | Osteoporose, Doença de Paget, Lesões Osteolíticas de Mieloma múltiplo e Hipercalemia Maligna |
| Zolendronato | 10000 | Endovenosa | Lesões osteolíticas de mieloma múltimo e metástase de tumores sólidos |

Fonte: Adaptado de Sharma et al. (2013).

Farmacocinética

Os bifosfonatos são pouco solúveis e a biodisponibilidade nas formas orais é muito fraca, tendo menos de 5% de absorção. Além disso, a absorção já sofre uma diminuição no momento da ingestão. Quando administrados, são rapidamente eliminados da circulação com uma meia-vida de algumas horas. Vinte a 80% são fixados no esqueleto e o restante é secretado pelo rim de forma não metabolizada. Os bifosfonatos tendem a se ligar aos ossos de maior volume. Eles não são distribuídos de maneira homogênea pelo osso, tendo mais afinidade pelo trabeculado ósseo. A infusão rápida ou altas doses de bifosfonatos podem causar deposição em tecidos não calcificados, no fígado, baço e rim. Em pacientes com insuficiência renal, a dose deve ser ajustada de acordo com a taxa de filtração glomerular¹⁴

Mecanismo de Ação

Os bifosfonatos ligam-se avidamente ao osso, em volta da reabsorção osteoclástica, ocasionando níveis muito altos da medicação nas lacunas de reabsorção. Isso ocorre devido o fato dos bifosfonatos não serem metabolizados¹⁵. Os bifosfonatos também têm a capacidade de interferir no metabolismo ósseo, devido sua afinidade com o cálcio desse tecido¹¹, essa interferência se dá em três níveis: tecidual, celular e molecular¹⁶. No nível tecidual, é observada uma diminuição tanto da reabsorção, quanto do *turnover* ósseo, essa mudança na composição óssea é ditada pelo grau em o que o *turnover* ósseo é impedido, pois são processos que estão conectados. No nível celular, seu objetivo é a inibição da função dos osteoclastos de várias maneiras (impossibilitando seu recrutamento, diminuindo-o, e inibindo também sua ação na superfície óssea). Já em condições moleculares, a função osteoclástica seria alterada pela comunicação dos bifosfonatos com um receptor presente na superfície da célula ou uma enzima no seu interior¹⁷. A não metabolização da droga permite que ela permaneça no tecido ósseo por um longo período de tempo¹⁵.

Indicações Terapêuticas

Os bifosfonatos têm sido empregados como terapia medicamentosa em pacientes que sofrem de metástases ósseas, principalmente as de elevada morbidade. De acordo com a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), os bifosfonatos têm sido indicados com eficácia comprovada no tratamento da hipercalcemia moderada a severa, relacionada a malignidade; lesões osteolíticas relacionadas ao mieloma múltiplo e ao câncer de mama; e atualmente, os bisfosfonatos também têm se mostrado eficazes no tratamento de lesões osteolíticas surgidas de outras neoplasias sólidas. Os bisfosfonatos endovenosos são administrados em pacientes oncológicos, enquanto que os de uso oral são designados para o tratamento de outras doenças ósseas, como a osteoporose³.

Efeitos Adversos

O efeito adverso de maior relevância para a odontologia é a osteonecrose dos maxilares. Esta é explanada a partir de uma série de fatores já conhecidos, como uma elevada concentração da droga nos maxilares, pois estes ossos possuem uma grande vascularização e alta atividade metabólica celular; e devido a presença dos órgãos dentários e recorrentes remodelações do ligamento periodontal^{3,18}.

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS

Definição

A osteonecrose é a inaptidão do tecido ósseo afetado em reparar e se remodelar frente a quadros inflamatórios induzidos por estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal. O desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares pode estar envolvido a vários fatores de risco, como a potência de cada tipo de bifosfonato, a via de administração, sendo a intravenosa a que mostra os maiores riscos, a duração do tratamento, o tipo de câncer, diabetes, alcoolismo, tabagismo e a presença ou não de traumas cirúrgicos, principalmente exodontias³.

Diagnóstico

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) em 2007 estabeleceu critérios oficiais para o diagnóstico de *Biphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaw* (BRONJ), que seriam:

1. Tratamento prévio ou atual com bifosfonatos;
2. Exposição óssea persistente na região maxilo-facial;
3. Ausência de histórico de radioterapia nos maxilares.

Esses fatores são pré-requisitos para que paciente seja diagnosticado com BRONJ. No entanto, existem outros sinais e sintomas que podem estar relacionados com esta condição¹⁹. As características clínicas de BRONJ em pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais podem se apresentar através de dor, exposição óssea, secreção purulenta e edema, as quais são semelhantes às características expostas em terapias com bifosfonatos intravenosos²⁰ e a osteonecrose pode manter-se assintomática por semanas, meses ou até mesmo anos e apenas irá se tornar sintomática se houver a presença de um estímulo, seja uma inflamação ou infecção. Esses sinais e sintomas podem ocorrer espontaneamente ou após cirurgia dentoalveolar²¹.

Características histopatológicas

No estudo histopatológico realizado por Marx e Tursun²², foi relatado que 37 casos (100% de sua amostra) de BRONJ apresentavam osso necrótico, evidenciado por lacunas osteocíticas vazias, ausência de circundação osteoblástica e sistema de Harvers e canais de Volkmann vazios. Nenhum dos casos estudados apresentou células inflamatórias ou vasos sanguíneos no espaço medular.

Em 9 dos 37 casos foram encontradas grandes quantidades de detritos celulares. Houve evidência de bordas de osso “recortadas” representando lacunas de Howship vazias, com tamanho e profundidade variáveis. Em 28 das 37 amostras foram vistos microorganismos na superfície das mesmas.

Características radiográficas e clínicas

As mudanças radiográficas não são observadas até que se tenha um extenso envolvimento ósseo. Radiografias periapicais e panorâmicas podem não mostrar consideráveis modificações nos estágios iniciais de BRONJ. Alterações tardias podem disfarçar patologias costumeiras periapicais como espessamento do ligamento periodontal, osteomielites ou mieloma. Após um longo período de utilização dos BFs, pode ser observada esclerose óssea, ou seja, uma maior formação de osso compacto numa região, e nesse caso, na lâmina dura. Tomografias computadorizadas auxiliam no diagnóstico e planejamento cirúrgico dos casos de BRONJ^{3,19,21,23,24,25}.

Gegler et al.¹ relatam o caso de uma paciente de 55 anos, portadora de diabetes e tabagista, que se queixava de desconforto e dor ao usar a prótese total superior, relatando que o processo havia iniciado há aproximadamente um ano, quando foi submetida a extrações dentárias. O exame clínico revelou além de forte halitose, áreas de tecido ósseo exposto e necrótico por todo o rebordo alveolar superior e na mandíbula, próximo à região de molares esquerdo. A paciente relatou ter tido um câncer da mama há 11 anos, tendo realizado tratamento cirúrgico, rádio e quimioterápico. Aos dez anos de acompanhamento, foi iniciado o uso de bifosfonato, sendo este utilizado por 21 meses, via endovenosa, com administrações mensais de 4 mg. Além do bifosfonato, a paciente usava hidroclorotiazida, fluoxetina, glibenclamida, ácido acetilsalicílico e diclofenaco potássico. Ao exame radiográfico, observaram-se áreas radiolúcidas irregulares, com limites difusos, em toda a extensão do processo alveolar da maxila e na região posterior esquerda da mandíbula relacionada às imagens de alvéolos dentários.

Epidemiologia e fatores de risco

Nos últimos anos, dados bibliográficos sobre a incidência de BRONJ têm sofrido variações, pois são dependentes da potência do bifosfonato utilizado, a via de administração e o tempo que o paciente foi tratado com a droga²⁶. Os bifosfonatos nitrogenados utilizados por via endovenosa demonstram uma maior incidência de BRONJ. Apesar de existir, em menor número, uma relação também com os que são administrados por via oral^{19,27}. Na terapia com bisfosfonatos endovenosos em pacientes com mieloma múltiplo estima-se que cerca 1,8% a 12,8% dos pacientes desenvolvam osteonecrose dos maxilares²⁴.

Durie et al.²⁸ dirigiram um estudo com 904 pacientes com mieloma, sendo que, destes, 62 tinham o diagnóstico de BRONJ e 54 possuíam a suspeita da doença. Setenta e um por cento da amostra havia recebido tratamento com ácido zoledrônico e 29% com pamidronato. No decorrer do estudo, após 36 meses de tratamento, 10% dos pacientes que receberam ácido zoledrônico e 4% dos tratados com pamidronato tiveram BRONJ. Para o ácido zoledrônico o tempo, em média para o surgimento da ONMAB foi cerca de 18 meses e 6 anos para o pamidronato.

De acordo com Ruggiero, Fantasia e Carlson²¹, os fatores de risco relacionados ao surgimento de BRONJ mais frequentes são histórico de trauma dentoalveolar, longo tempo exposição ao bisfosfonato, e o tipo de bisfosfonato. Alguns autores^{3, 25, 28} mencionam a pobre higiene oral, doenças infecciosas orais, traumas causados por próteses removíveis como fatores de risco. Migliorati et al.²⁴ e Ruggiero et al.¹⁵ citam que outros fatores de risco associado são o tipo de câncer, diagnóstico simultâneo de osteopenia ou osteoporose juntamente com diagnóstico do câncer, terapia com corticóides e outros quimioterápicos, diabetes, uso de álcool e tabaco.

De todos os fatores de risco mencionados o trauma dentoalveolar é considerado o fator mais consistente e prevalente mencionado pela literatura. Isso reforça a relevância de se manter uma boa saúde bucal e evitar exodontias em pacientes que estão fazendo tratamento com esse tipo de medicação.

Tratamento

O paciente que apresenta BRONJ tem necessidade de ser tratado com o objetivo de evitar o acontecimento ou desenvolvimento de necrose, acabar com sua dor e fazer o controle da infecção. O tratamento da BRONJ é bastante diversificado, duvidoso e difícil, tendo em vista que até o momento nenhum tratamento efetivo ainda foi proposto. O protocolo indicado para cada caso dependerá do grau clínico em que doença se encontra²¹.

O tratamento é integrado e envolve o uso de antibióticos, irrigação local com solução antimicrobiana, debridamento local da ferida, sequestrectomia cirúrgica, uso de plasma rico em plaquetas e oxigenação hiperbárica^{15, 21,29, 30}. Como foi visto anteriormente Gegler et al.¹ relataram dois casos de pacientes do sexo feminino que tiveram câncer de mama e ambas foram tratadas com radioterapia e quimioterapia; e recebiam administrações mensais de bisfosfonatos via endovenosa. Logo após o diagnóstico de osteonecrose de uma das pacientes, foi interrompido o uso de bisfosfonatos e foi instituída antibioticoterapia por via oral com clindamicina, bochechos com clorexidina e uso tópico de iodopovidona. A outra paciente apresentava três áreas de tecido ósseo necrótico exposto na mandíbula. O diagnóstico da biópsia realizada do tecido exposto foi de osteomielite e tecido necrótico. O tratamento estabelecido foi antibioticoterapia com ciprofloxacina sistêmica e uso tópico oral de clorexidina.

A tabela 2 apresenta um sistema de estadiamento da BRONJ. Ela sugere um tratamento específico baseado no estadiamento osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos e particularidades clínicas, segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)²⁹.

Tabela 2 – Estadiamento e tratamento sugerido

| Estadiamento | Características Clínicas | Tratamento |
|--------------|---|---|
| Em risco | Sem osso necrótico aparente em pacientes que têm sido tratados com bisfosfonatos orais ou intravenosos. | Nenhum tratamento indicado. Orientações ao paciente. |
| Estágio 0 | Sem evidência clínica de osso necrótico, mas os pacientes exibem achados clínicos, alterações radiográficas e sintomas não específicos. | Manejo sistêmico, incluindo uso de medicação para dor e antibióticos. |
| Estágio 1 | Mostra de osso necrótico ou fístulas em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção. | Colutório oral antibacteriano. Acompanhamento clínico trimestral. Orientações ao paciente e revisão das indicações para continuar a terapia com bisfosfonato. |
| Estágio 2 | Exposição de osso necrótico ou fístulas associadas com infecção, evidenciadas por dor e eritema na região de exposição óssea com ou sem drenagem purulenta. | Tratamento dos sintomas com antibióticos orais. Colutório oral antibacteriano Controle da dor. Debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controle da infecção. |
| Estágio 3 | Exposição de osso necrótico ou fístulas em pacientes com infecção e uma ou mais das seguintes características: osso necrótico exposto, estendido além da região do osso alveolar; fratura patológica; fístula extraoral; comunicação oroantral ou oronasal; osteólise, estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou seio maxilar. | Colutório oral antibacteriano. Antibioticoterapia e controle da dor. Debridamento cirúrgico ou ressecção como paliativo a longo prazo de infecção e dor. |

Fonte: Adaptado de Ruggiero et al. (2014)

EXAME LABORATORIAL CTX

O *C-terminal telopeptide* (CTX) é um exame laboratorial capaz de mensurar o carboxi-terminal telopeptídeo, um marcador bioquímico, este é um peptídeo específico de ligação do colágeno do tipo I presente no osso. A utilização de marcadores bioquímicos obtidos em exames de sangue e urina é considerada muito mais eficaz na detecção de algum tipo de alteração no mecanismo reabsorção do tecido ósseo em relação a outros métodos de mensuração de densidade do osso, como por exemplo, a densitometria óssea. Quando há uma diminuição no *turnover*, os níveis de CTX também diminuem, exatamente como ocorre com o uso de bifosfonatos. Essas mudanças são rápidas, podem ser percebidas em poucas semanas após o início da terapia com a droga⁵.

A interpretação do exame laboratorial CTX para a tomada de decisões clínicas é de extrema importância, sendo considerado como alto risco para valores menores que 100pg/mL, risco moderado para valores de 100pg/mL a 150pg/mL e risco mínimo para níveis maiores que 150pg/mL⁶.

Engroff e Kim³⁰ reforçam que a coleta de sangue para realização do teste deve ser de 1mL (mantido em temperatura ambiente). Marx, Cillo e Ulloa²⁷ compararam 30 casos de pacientes que faziam uso do bisfosfonato oral e 116 pacientes que faziam o uso de bifosfonato intravenoso. Concluiu-se que o uso oral induz a osteonecrose de uma maneira mais previsível, menos séria, em menor constância e com melhor resposta ao tratamento, quando comparado ao uso intravenoso. Os resultados do exame CTX dependem do tempo de utilização do bisfosfonato oral e são capazes de apontar uma possível recuperação na remodelação óssea, com valores aumentados, se o bifosfonato oral for descontinuado, sendo uma ferramenta útil para avaliar os riscos e orientar o tratamento.

Lazarovici et al.⁷ constataram que os níveis de CTX abaixo de 150pg/MI estavam associados ao desenvolvimento da osteonecrose, pois numa amostra de 78 pacientes que faziam tratamento com bifosfonatos e necessitavam de exodontias, 51 eram tratados com BFs orais e 27 com BFs endovenosos, sendo 4 (7,8%) pacientes tratados com BFs orais e 14 (51,8%) tratados com BFs endovenosos desenvolveram osteonecrose.

Marx et al.²⁷ sugeriram que o teste fosse realizado com pacientes em jejum matinal, e tal sugestão tornou-se um protocolo, pois foi comprovado que alterações ao longo do dia eram capazes de modificar os níveis séricos de CTX. Passof³¹ constatou em sua pesquisa que os níveis séricos mais fieis de CTX não dependem somente da realização do exame em jejum, mas também da faixa etária, sexo, tabagismo, função renal e etc.

Chailurkit et al.³² considera o exame como melhor teste para constatar mudanças na densidade óssea em longo prazo, o autor o considera o exame mais sensível em relação a outros tipos marcadores de reabsorção óssea. O CTX é capaz de exibir de maneira mais

precoce a resposta à terapia, em um mês já é possível de prever a mudança da densidade óssea a longo prazo. Porém, teste não ser capaz de mensurar os efeitos antiangiogênicos nos tecidos moles, que são contribuintes para o aparecimento da osteonecrose⁵. O CTX não irá prever o desenvolvimento de osteonecrose induzida pelo uso de bifosfonatos, mas sem dúvidas tem um papel significativo na avaliação de riscos antes de intervenções cirúrgicas nos pacientes que fazem tratamento com bifosfonatos⁷.

CONCLUSÃO

O surgimento osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos é uma condição de causas multifatoriais. Os bifosfonatos atuam de diferentes maneiras nos tecidos, tendo uma ação tóxica sobre os tecidos moles e metabolismo do tecido ósseo. A realização de procedimentos eletivos em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, como exodontias por exemplo, apresentam-se como um fator de risco para o surgimento da osteonecrose.

O exame CTX é um auxiliar na identificação de pacientes que possuem riscos de desenvolverem a osteonecrose avascular dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos, porém ele não deve ser utilizado de forma isolada. É necessário que o cirurgião-dentista faça uma investigação minuciosa do histórico médico e odontológico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Gegler A, Cherubini K; Figueredo MAS, Yurgel, LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2006; 52(1): 25-31.
2. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L., Blayney D, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman JJ, Knight RD, Heffernan M, Mellars K, Reitsma DJ . Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*.1998; 16(6): 2038-2044.
3. Martins MAT, Del Giglio A, Martins MD, Pavesi VCS, Lascala CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009; 31(1): 41-46.
4. Migliorati CA. et al. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada a bifosfonatos—Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. *JADA*. 2006; 6(3): 5-16.
5. Kunchur R et al. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67(6):1167-1173.
6. Flichy-Fernández Z, Antonio J. et al. Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2012; 17(3): 367.

7. Lazarovici TS et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010; 68(9): 2241-2247.
8. Fleish H et al. Bisphosphonates: mechanisms of action. In: *Principles of Bone Biology (Second Edition)*. 2002; 1361-XLIII.
9. Aragao ALA, Silva IN. Uso de bifosfonatos em crianças e adolescentes. *Sociedade Mineira de Pediatria Composição da Diretoria–Triênio 2006/2009*. 2007; 3335(4006/9237): 218.
10. LICATA AA. Bisphosphonate therapy. *The American journal of the medical sciences*. 1997; 313(1):17-22.
11. Maahs MAP et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis. *Revista Odonto Ciência*. 2009; 24(4): 337-344.
12. Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *The Cochrane Library*. 2002.
13. Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and Periodontics: Potential Applications for Regulation of Bone Mass in the Periodontium and Other Therapeutic/ Diagnostic Uses. *Journal of Periodontology*. 2002; 73(7): 813-822.
14. Gonzales EB, García V. Uso de bisfosfonatos en la infancia. *Mesa Redonda*. 2005.
15. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberq TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62(5): 527-534.
16. Souza LND, Souza ACRAD, Mari VFA, Borges ANPN, Alvarenga RL. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. *Revista Portuguesa de Estomatologia e Cirurgia Maxilo Facial*. 2009; 50(4): 229-236.
17. Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med*. 2007; 36(6): 319-328.
18. Dotto ML, Dotto AC. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos-revisão de literatura e relato de caso. *RFO UPF*. 2011; 16(2): 229-233.
19. Ruggiero SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67(5): 2-12.
20. Yarom N et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporosis International*. 2007; 18(10): 1363-1370.
21. Ruggiero SI, Fanasia J, Carlson, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 2006.102(4): 433-441.
22. Marx, RE, Tursun, R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012; 41(3): 283-289.
23. Migliorati CA. Bisphosphanates and oral cavity avascular bone necrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(22): 4253-4254.

24. Migliorati CA et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *The Journal of the American Dental Association*. 2005; 136(12): 1658-1668.
25. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Browmand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005; 63(11): 1567-1575.
26. Sharma D et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vascular cell*. 2013; 5(1): 1..
27. Marx, RE, Cillo J, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J. Oral Maxillofac. Surg., Philadelphia*. 2007; 65(12): 2397-2410.
28. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005; 99-102.

29. Ruggiero SL. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014; 72(10): 1938-1956.
30. Engroff SL, Kim DD. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007; 65(11): 2374-2385.
31. Passof M. C-terminal cross-linking telopeptide as a serologic marker for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: review of 2 cases. *J Can Dent Assoc*. 2013; 79(3): d51.
32. Chailurkit L et al. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: an experience in a clinical laboratory. *Clinical chemistry*, v. 47, n. 6, p. 1083-1088, 2001.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exame clínico e a anamnese, feitos de maneira detalhada, são grandes aliados para a escolha do tratamento. Ter o conhecimento sobre a saúde do paciente, bem como quais medicações ele utiliza é de grande importância para que não ocorram complicações posteriores ao tratamento.

Procedimentos eletivos devem ser evitados em pacientes que fazem uso de bifosfnatos, pois aumentam os riscos desses pacientes desenvolverem BRONJ. Quando necessário devem ser acompanhados de cuidados específicos com a ferida operatória.

O exame CTX é um aliado nas tomadas de decisões sobre os cuidado do paciente. Entretanto, o teste não é capaz de dar um prognóstico do risco de desenvolvimento de BRONJ em um usuário de bifosfonato

ANEXO – NORMAS DA REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Diretrizes para Autores

Normas de Publicação

Recomendações, Informações e Instruções aos Autores Atualizadas em 25/01/2013. A Revista Brasileira de Ciências da Saúde - RBCS é uma publicação científica dirigida à produção acadêmica, na área de Ciências da Saúde. Publica, preferencialmente, estudos científicos inseridos na realidade brasileira e divulga contribuições visando a melhoria da qualidade do Ensino, da Investigação Científica e da Assistência à Saúde no Brasil. Atualmente está indexada na Base Lilacs/BVS.

Poderão ser submetidos para avaliação, artigos para publicação nas seguintes seções:

a) Pesquisa, b) Revisões, c) Relato de Caso, d) Ensino, e) Metodologia, f) Carta ao Editor.

Independente da seção é necessário anexar os seguintes documentos:

1. Carta de Transferência de Direitos Autorais (conforme modelo); 2. Cópia do Parecer do CEP (quando for o caso); 3. Lista de Autores e Afiliação (Nomes completos, sem abreviaturas. Deve estar na ordem a ser usada na publicação. Indicar para autores nacionais entre parênteses a forma abreviada adotada na Plataforma Lattes, para fins de inclusão no DOI. Afiliação: Indicar a formação profissional, o maior título e o vínculo profissional detalhando função/cargo, Programa, Departamento e Instituição com Cidade, Estado e País. 4. Endereço postal completo do autor a ser indicado como contato na publicação. (Rua, número, complemento, Bairro, Cidade, Estado, País e CEP, bem como endereço eletrônico (email). 5. Declaração de Conflitos de Interesse

MODELO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES Ao Editor Científico da Revista Brasileira de Ciências da Saúde Declaração de Conflitos de Interesse Eu, Nós (nome (nomes) por extenso), autor (es) do manuscrito intitulado (título), declaro (amos) que possuo (imos) () ou não possuo (imos) () conflito de interesse de ordem: () financeiro, () comercial, () político, () acadêmico e,

() pessoal, Declaro (amos) também que o apoio financeiro e (ou) material recebido para o desenvolvimento deste trabalho estão claramente informados no texto. As relações de qualquer tipo que possam levar a conflito de interesse estão completamente manifestadas abaixo.

Local, data:, de de 201... Autores: (nomes e assinaturas)

Aspectos Éticos:

Todo artigo que envolver indivíduos humanos deve vir acompanhado de Cópia de Parecer de Comitê de Ética em Pesquisa - CEP. Não deve ser usado nome do paciente, iniciais, números de registros, inclusive registro hospitalar, no texto e em nenhuma ilustração.

Artigos envolvendo experimentação animal devem explicitar que estão de acordo com a legislação internacional ou normas nacionais e da instituição para de uso de animais em pesquisa.

Seções

Pesquisa: Esta seção consta de artigos inéditos, contribuições originais resultante de observações experimentais, de estudos de natureza epidemiológica, ou outros, representando novos resultados ou o progresso nos diversos campos das Ciências da Saúde. Os artigos enviados para esta seção terão prioridade sobre os demais. Esta seção está formalmente dividida nos seguintes itens: Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão, Conclusão, Referências, além de Resumo e Abstract.

Relato de Caso: Relato de caso altamente informativo ou incomum constando de três itens: Introdução, Relato e Comentários. As Referências devem ser restritas às essenciais, no máximo a dez.

Metodologia: Seção dedicada a artigos descritivos sobre métodos estatísticos, físicos, químicos, citológicos etc., aplicados à pesquisa científica na área de Ciências da Saúde. Esta seção consta de três itens: Introdução, sobre os fundamentos teóricos do método; Método, descrição do método propriamente dito e Aplicação, sobre as aplicações práticas do mesmo.

Ensino: Seção composta de artigos descritivos de relevância sobre aspectos técnicos e avaliativos do ensino ou sobre propostas educacionais inovadoras na área de Ciências da Saúde. Esta seção consta de três itens: Introdução, sobre fundamentos teóricos e contexto da proposta; Proposta, descrição do objeto e

Aplicação, contando comentários sobre a aplicabilidade e resultados (quando houver).

Carta ao Editor: Seção reservada ao comentário crítico e opinativo exclusivamente
37

sobre artigo publicado na Revista Brasileira de Ciências da Saúde. Os Editores avaliarão a pertinência da crítica e sendo considerada de interesse geral, será dada aos autores do artigo em questão, o direito de réplica, a qual será publicada no mesmo número da Revista. A Carta não deverá ultrapassar a uma página (300 palavras de texto).

Itens da seção Pesquisa

Introdução: Neste item são caracterizados, de modo sumário, o problema estudado, as hipóteses levantadas, a importância do estudo e os objetivos. Metodologia: Descrição da amostra e processo de amostragem, especificando o número de observações, variáveis, métodos de averiguação e de análise estatística dos dados. Resultados: A apresentação dos resultados deve ser de maneira sequencial e racional, usar tabelas, quadros e figuras (ilustrações/gráficos). As ilustrações devem ser inseridas no texto submetido. Discussão: Os resultados mais importantes devem ser analisados criticamente, interpretados e quando for possível, comparados com dados semelhantes aos da literatura. Informações citadas nos itens anteriores só devem ser mencionadas quando absolutamente necessárias. Conclusão: As conclusões devem responder de modo sucinto e direto aos objetivos propostos. Recomendações quando apropriadas podem ser incluídas no final deste item.

Dimensões O texto completo (título, autores, resumo, abstract, corpo do trabalho com figuras e referencias) deve estar contido em 20 páginas, digitadas em word com margens de 2,5, espaço 1,5 e fonte arial 11.

Julgamento Todo artigo submetido à Revista será primeiramente apreciado pela Comissão Editorial nos seus aspectos gerais e normativos. Havendo alguma irregularidade será devolvido aos autores para correção, não havendo, será encaminhado aos consultores externos para apreciação especializada do conteúdo. Os pareceres dos consultores serão encaminhados aos respectivos autores para eventuais ajustes. Excepcionalmente quando se tratar de assunto muito especializado, os autores poderão sugerir, à Comissão Editorial da Revista, dois

consultores com reconhecimento nacional ou internacional e que sejam externos às suas respectivas instituições.

Resumo e Abstract: O Resumo/Abstract deverá, obrigatoriamente, ser estruturado, isto é, ser subdividido nos seguintes itens descritos como necessários para cada cessão, como por exemplo: Pesquisa: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão, descritos, de modo claro e objetivo. O Resumo/Abstract deve ser escrito em espaço simples, sem parágrafos, citações bibliográficas ou notas e ter entre 200 e 250 palavras.

Descritores e Descriptors: A base de escolha dos Descritores poderá ser a área e sub-área de trabalho originadas a partir do título, tipo de abordagem e tipo de resultado, os mais relevantes para indexação. A escolha dos Descritores deverá

38

seguir, obrigatoriamente, o DeCS (Descritores de Ciências da Saúde) da BIREME, o qual poderá ser acessado na Internet, através do site www.bireme.org ou www.bireme.br O número mínimo obrigatório de Descritores será de três e o máximo de seis, podendo ou não colocar qualificadores de cada descritor.

Agradecimentos: Quando houver este item, deve ser reservado para citação de pessoas que prestaram ajuda técnica, mas que não foram caracterizadas como coautoras, ou instituições financiadoras e de apoio material.

Figuras: São consideradas Figuras todas as ilustrações do tipo fotografias, gráficos, mapas, desenhos profissionais etc. As Figuras e seus títulos devem ser inseridos no texto submetido, no local definido pelo autor. Devem ser numeradas em algarismos arábicos, de modo consecutivo na ordem em que aparecerem no texto. Fotografias do rosto ou do corpo inteiro de pacientes quando indispensáveis devem vir acompanhadas de permissão por escrito do paciente ou do seu responsável legal, além do Parecer da Comitê de ética em Pesquisa. Como norma do periódico, apenas fotos inéditas, não publicadas, serão aceitas como ilustrações. Quando forem usados números, letras e setas nas ilustrações, estas devem ser mencionadas devidamente no título das mesmas. Os títulos das Figuras devem ser, também, auto-explicativos. Os gráficos devem ser apresentados sempre referidos em função de eixos cartesianos.

Citação Bibliográfica: O sistema de citação adotado é o numérico, isto é, uma numeração única, consecutiva, em algarismos arábicos, sobrescrita em relação ao texto, e que remetendo à relação de referências ao final do trabalho.

Exemplos de citação numérica: Atenção: Números sobrescritos ao texto. Esta condição é influenciada pela idade¹¹ - (uma referência) Esta condição é influenciada pela idade^{11,12} - (duas referências consecutivas) Esta condição é influenciada pela idade^{11,13} - (duas referências não consecutivas) Esta condição é influenciada pela idade¹¹⁻¹³ - (mais de duas referências consecutivas)

Em casos específicos poderá ser usada a citação do autor.

Referências Bibliográficas: Usar entre 20 e 30 referências.

As referências devem ser normalizadas com base no estilo conhecido como Normas de “Vancouver”, o Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, ordenadas por ordem de entrada e numeradas.

Para publicações com até seis autores, todos devem ser citados; quando estiver acima de seis, somente citar os seis primeiros, acrescido da expressão “et al”. Quando possível inserir o DOI do documento citado, de acordo com os exemplos abaixo.

Artigo: 13. Costa ACO, Moimaz SAS, Garbin AJI, Garbin CAS. Plano de carreira, cargos e salários: ferramenta favorável à valorização dos recursos humanos em saúde

39

pública. *Odontol. Clín.-Cient.* 2010; 9(2):119-23. DOI: 10.4034/PBOCI.2012.124.08

Livro: 13. Tobar F, Yalour MR. Como fazer teses em saúde pública. 2ª.ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2001.

Dissertações e Teses: Autor(es), título, [Dissertação de Mestrado] ou [Tese de Doutorado]. Cidade: Universidade (ou Instituição); ano. Número de páginas total seguido da letra p(300p).

Referência em meio eletrônico: deve-se mencionar todos os elementos essenciais disponíveis na homepage. Além disso, deve-se acrescentar a expressão Disponível em / Available in: seguida da expressão Acesso em / Access in: data do acesso: dia, mês e ano.

Obs.: Informações mais detalhadas poderão ser obtidas em normas específicas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) ou no Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals do ICMJE - International Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Med 126(1):36-47,1997).

Também pode ser usada para consulta às Normas Vancouver <http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html>

Título abreviado - lista de abreviaturas de periódicos da Index Medicus (base de dados Medline), pode ser consultada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals>

Lista de abreviaturas dos títulos de periódicos nacionais e latino-americanos consulte o site: <http://portal.revistas.bvs.br>

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, justificar em "Comentários ao Editor". 2. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapasse os 2MB) 3. O texto está em espaço 1,5; usa fonte arial de 11; emprega itálico ao invés de sublinhar (exceto em endereços URL); com figuras e tabelas inseridas no texto, e não em seu final. 4. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na seção Sobre a Revista. 5. Envio(amos) em arquivo anexo (metadados) a cópia do parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (em seres humanos ou animais).

40

Estou(amos) ciente de que a ausência deste documento impossibilitará a avaliação do artigo. 6. Envio(amos) em arquivo anexo (metadados) a Declaração de Transferência de Direito Autoral assinada por todos os autores do trabalho. Estou(amos) ciente de que a ausência deste documento impossibilitará a avaliação do artigo. 7. Envio(amos) em arquivo anexo (metadados) a indicação de nome e afiliação (maior título, profissão, instituição onde exerce - Depto. Curso/ Universidade - dos autores. E endereço postal completo e eletrônico (email) do autor principal. 8.

Envio (amos) em arquivo anexo a Declaração de Conflitos de Interesse conforme modelo adotado pela RBCS

Declaração de Direito Autoral

Eu (Nós), abaixo assinado(s) transfiro(erimos) todos os direitos autorais do artigo intitulado (título) à Revista Brasileira de Ciências da Saúde - RBCS.

Declaro(amos) ainda que o trabalho é original e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, quer seja no formato impresso ou no eletrônico.

Temos ciência de que a revista se reserva o direito de efetuar nos originais alterações de ordem normativa, ortográfica e gramatical com vistas a manter o padrão culto da língua, respeitando, contudo, o estilo dos autores e que os originais não serão devolvidos aos autores.

(Completar com a Declaração de Ausência/Presença de Conflitos de Interesse)

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou à terceiros