

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

LUCAS FONTELLA NUNES

CIRURGIAS DENTO-ALVEOLARES EM PACIENTES EM USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Porto Alegre

2013

LUCAS FONTELLA NUNES

CIRURGIAS DENTO-ALVEOLARES EM PACIENTES EM USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Odontologia da Faculdade de
Odontologia da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, como requisito
parcial para obtenção do título de
Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Marcel Fasolo de
Paris

Porto Alegre

2013

CIP- Catalogação na Publicação

Nunes, Lucas Fontella

Cirurgias dento-alveolares em pacientes em uso de bisfosfonatos : revisão sistemática da literatura / Lucas Fontella Nunes. – 2013.
55 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

Orientador: Marcel Fasolo de Paris

1. Bisfosfonatos. 2. Cirurgias dento-alveolares. 3. Extração dentária. 4. Implantes dentários. 5. Cirurgia oral. 6. Osteonecrose dos maxilares. 7. BRONJ I. Paris, Marcel Fasolo de. II. Título.

Elaborada por Ida Rossi - CRB-10/771

RESUMO

NUNES, Lucas Fontella. **Cirurgias dento-alveolares em pacientes em uso de bisfosfonatos**: revisão sistemática da literatura. 2013. 55 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre cirurgias dento-alveolares em pacientes que utilizaram ou em uso de bisfosfonatos sem histórico de BRONJ ou com a doença instalada. Buscou-se avaliar e compreender as alternativas de condutas envolvidas nas cirurgias dento-alveolares nestes pacientes. Para isso, foi desenvolvida uma estratégia de revisão sistemática da literatura na base de dados PubMed onde, após a análise dos títulos, resumos, leitura na íntegra do estudo e enquadramento nos critérios de inclusão, foram selecionados nove estudos observacionais prospectivos. Nesses estudos, foram realizadas intervenções em pacientes em uso de bisfosfonatos e saudáveis, no que diz respeito à osteonecrose dos maxilares, em nível ambulatorial, utilizando-se diferentes protocolos cirúrgicos e medidas preventivas. Foram avaliados os seus desfechos nos diferentes protocolos cirúrgicos empregados. A partir disso, foi possível adotar condutas adequadas e preventivas no manejo clínico e cirúrgico destes pacientes.

Palavras-chave: Bisfosfonatos. Cirurgias dento-alveolares. Extração dentária. Implantes dentários. Cirurgia oral. Osteonecrose dos maxilares. BRONJ.

ABSTRACT

NUNES, Lucas Fontella. **Dentoalveolar surgeries in patients in use of bisphosphonates**: systematic review of the literature. 2013. 55 f. Final Paper (Graduation in Dentistry) – School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

This paper aims at conducting a systematic review of the literature on dentoalveolar surgery in patients who used bisphosphonates without history of BRONJ or with established disease. We sought to evaluate and understand the alternative conduits involved in dentoalveolar surgery in these patients. To this end, we developed a strategy for systematic review of the literature in PubMed database. After reviewing the titles and abstracts, reading the entire studies, and defining the framework for inclusion criteria, nine observational prospective studies were selected. In these studies, interventions in patients using bisphosphonates and healthy, were made with regard to osteonecrosis of the jaws, on an outpatient basis, using different surgical protocols and preventive measures. Outcomes were evaluated in the different surgical protocols employed. From this, it was possible to assess risks and adopt appropriate behaviors and preventive clinical and surgical management of these patients.

Keywords: Bisphosphonates. Dentoalveolar surgery. Tooth extraction. Dental implants. Oral surgery. Osteonecrosis of the jaws. BRONJ.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRONJ	Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos <i>(Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws)</i>
BF	Bisfosfonato
OH	Hidroxila
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
PRGF	Plasma rico em fatores de crescimento (<i>plasma rich in growth factors</i>)
CTX	<i>C-terminal telopeptide</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos principais bisfosfonatos.....	13
Tabela 2 – Estadiamento da doença e características clínicas	22
Tabela 3 – Principais fatores de risco para o desenvolvimento de BRONJ, segundo a AAOMS	32
Tabela 4 – Estudos excluídos e o motivo da sua exclusão.....	38
Tabela 5 – Estudos observacionais prospectivos incluídos na revisão	40-42

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Estrutura química do pirofosfato e dos bisfosfonatos.....	12
Figura 2 –	Efeito dos bisfosfonatos sobre o tecido ósseo.....	15
Figura 3 –	Rotas pelas quais os bisfosfonatos poderiam inibir a reabsorção óssea, mediada por osteoclastos	16
Figura 4 –	Paciente com “ <i>phossy jaw</i> ”, em 1899	20
Figura 5 –	BRONJ em estágio 1 em mandíbula.....	23
Figura 6 –	BRONJ em estágio 2 em mandíbula.....	23
Figura 7 –	BRONJ em estágio 3 em mandíbula.....	23
Figura 8 –	Osso necrosado e espaços medulares vazios, desprovidos de células inflamatórias ou fibrose	24
Figura 9 –	Colônia de <i>Actinomyces</i> na superfície e espaços medulares vazios, sem microrganismos, em um espécime de BRONJ	25
Figura 10 –	Radiografias periapicais de casos de BRONJ	26
Figura 11 –	Radiografia periapical de 2 semanas após extração.....	26
Figura 12 –	Possíveis interações de fatores etiopatogênicos no desenvolvimento de BRONJ.....	29
Figura 13 –	Fluxograma dos estágios de avaliação dos estudos para inclusão ou exclusão na revisão	37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1	BISFOSFONATOS	11
2.1.1	Estrutura Química	11
2.1.2	Farmacocinética	13
2.1.3	Mecanismo de Ação	14
2.1.4	Indicações Terapêuticas	17
2.1.5	Efeitos Adversos	18
2.2	OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE BISFOSFONATOS (BRONJ)	19
2.2.1	Aspectos Históricos	19
2.2.2	Definição e Diagnóstico	20
2.2.3	Características Radiográficas e Histopatológicas	24
2.2.4	Fisiopatologia	27
2.2.5	Epidemiologia e Fatores de Risco	30
3	MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1	TIPO DE ESTUDO	33
3.2	PROBLEMA	33
3.3	CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS NESTA REVISÃO.....	33
3.3.1	Tipos de Estudos Participantes	33
3.3.2	Tipos de Intervenções	34
3.3.3	Tipos de Medidas de Desfechos	34
3.4	ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	34
3.5	FILTROS UTILIZADOS	35
3.6	BASE DE DADOS REVISADA	35
3.7	IDIOMA	35
3.8	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	35
3.9	EXTRAÇÃO DOS DADOS	35
4	RESULTADOS	37
5	DISCUSSÃO	43
5.1	PREVENÇÃO	43
5.2	PACIENTES EM USO DE BISFOSFONATOS ORAIS	44
5.3	PACIENTES EM USO DE BISFOSFONATOS ENDOVENOSOS	47

6	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. O pirofosfato não pode ser usado como um agente terapêutico nas doenças ósseas, pois facilmente sofre hidrólise enzimática. Os bisfosfonatos, por outro lado, são mais resistentes à degradação enzimática e têm uma meia-vida mais longa, permitindo que afete o metabolismo ósseo (MAAHS et al., 2009).

Os bisfosfonatos têm sido amplamente empregados no tratamento de enfermidades cuja característica principal é a intensa reabsorção óssea (MAAHS et al., 2009). O tratamento com bisfosfonatos tem sido indicado para pacientes com doenças ósseas, metástases ósseas devido ao câncer (sendo os bisfosfonatos endovenosos mais indicados para o seu tratamento) e doenças não-malignas, como osteoporose e doença de Paget (sendo os bisfosfonatos orais mais utilizados) (MARTINS et al., 2009; MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012; MAAHS et al., 2009).

Entretanto, esses medicamentos têm sido associados a um importante efeito colateral – a osteonecrose dos maxilares. Osteonecrose é o resultado da perda transitória ou permanente do fluxo sanguíneo, o que leva à necrose e ao colapso do osso (MAAHS et al., 2009). Na grande maioria dos casos, esta condição se desenvolve após a manipulação cirúrgica dos tecidos bucais. No entanto, a história natural e fisiopatologia da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos (BRONJ), ainda não esta totalmente elucidada (LANDESBURG et al., 2008).

Clinicamente, observa-se tecido ósseo exposto ao meio bucal de forma persistente, por mais de oito semanas, em pacientes usuários de bisfosfonatos e sem história de radioterapia na região dos maxilares (RUGGIERO et al., 2009). Outros sintomas podem estar associados, como dor, edema, fístula cutânea supurativa, entre outros (SHARMA et al., 2013; MAAHS et al., 2009).

O primeiro trabalho, relacionando o uso de bisfosfonatos à osteonecrose dos maxilares, foi publicado em 2003, por Robert E. Marx. Desde então, diversos relatos de casos clínicos e revisões de literatura foram publicados, relacionando o risco de desenvolver essa condição clínica com fatores de risco, entre eles, as cirurgias dento-alveolares (PATEL et al., 2010; RUGGIERO et al., 2009; MARX et al., 2005; BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013). Encontra-se também um grande número de trabalhos experimentais, descrevendo os efeitos dos bisfosfonatos sobre o metabolismo

ósseo, os tecidos moles e a angiogênese (SHARMA et al., 2013; FLEISCH, 2006; ROGERS et al., 2000; LANDESBURG et al., 2008).

Este trabalho tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, quais protocolos ou medidas preventivas devem ser adotadas quando é necessário realizar uma cirurgia dento-alveolar em pacientes que fizeram, ou estão em uso, de bisfosfonatos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são conhecidos pelos químicos desde meados do século XIX, sendo que a sua primeira síntese remonta a 1865, na Alemanha. Seu uso era industrial, devido a sua propriedade de inibir a precipitação de carbonato de cálcio (FLEISCH, 2002). Entretanto, seu primeiro uso clínico ocorreu em 1969, quando o composto etidronato foi utilizado para o tratamento de duas crianças portadoras de miosite ossificante (ARAGÃO; SILVA, 2007).

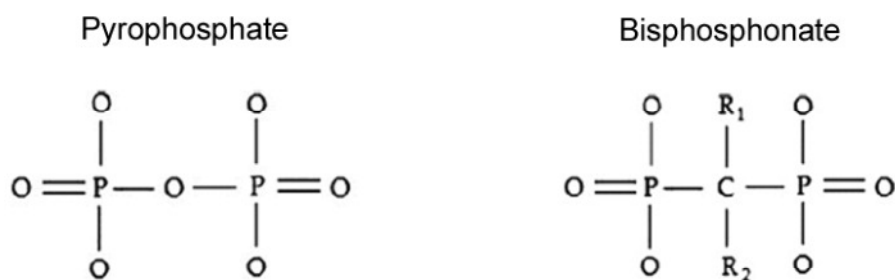
Desde então, outros bisfosfonatos foram sintetizados e utilizados para o tratamento de diversas situações clínicas (FLEISCH, 2002). Estima-se que mais de 5,4 milhões de pessoas fizeram uso de bisfosfonatos orais nos Estados Unidos, em 2007 (LO et al., 2010).

2.1.1 Estrutura Química

Bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Entretanto, o pirofosfato não é utilizado como agente terapêutico, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática (MAAHS et al., 2009). Os bisfosfonatos, por sua vez, possuem uma atividade físico-química semelhante e maior resistência à degradação enzimática (FLEISCH, 2006).

Quimicamente, o pirofosfato é caracterizado por um átomo central de oxigênio ligado a dois fosfatos, enquanto os bisfosfonatos, possuem um átomo central de carbono ligado a dois fosfatos e duas regiões variáveis, denominadas cadeias laterais R1 e R2. Isto permite variações na estrutura molecular e uma gama de potências correspondente às mudanças nessa estrutura (SHARMA et al., 2013). A semelhança entre as estruturas químicas das moléculas pode ser vista na figura 1.

Figura 1 - Estrutura química do pirofosfato e dos bisfosfonatos.



Fonte: MAAHS et al., 2009.

A cadeia R1 afeta a afinidade do composto com os cristais de cálcio presentes na estrutura óssea, enquanto a cadeia R2 é responsável pela potência e eficácia do composto (MAAHS et al., 2009; SHARMA et al., 2013).

A presença do grupo hidroxila (OH) na cadeia R1 confere uma forte ligação da molécula com o tecido ósseo (alendronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, residronato e zoledronato). O cloro pode também ocupar esta posição (clodronato), estando a ligação neste caso reduzida (MAAHS et al., 2009).

Classicamente, os bisfosfonatos são classificados em não nitrogenados e nitrogenados, dependendo da presença ou ausência de nitrogênio na cadeia R2. Clinicamente, ambos são utilizados como agentes anti-reabsorção; porém, os bisfosfonatos não nitrogenados são menos potentes que os bisfosfonatos nitrogenados (MAAHS et al., 2009).

A primeira geração de bisfosfonatos compreende os compostos não nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato), enquanto a segunda e a terceira gerações são representadas pelos compostos nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrônico). A presença de um átomo de nitrogênio ou um grupo amina aumenta a potência do fármaco em até 10.000 vezes em relação aos bisfosfonatos da primeira geração (DRAKE; CLARKE; KHOSLA, 2008). Para fins de comparação, estabeleceu-se que o etidronato tem potencia igual a 1 (ARAGÃO; SILVA, 2007).

Os bisfosfonatos podem ainda ser administrados por via oral ou endovenosa. Isso é importante, pois afeta diretamente a sua biodisponibilidade e as suas indicações terapêuticas. Os bisfosfonatos endovenosos, em conjunto com agentes quimioterápicos, estão mais indicados para o tratamento de hipercalecemia malignas e lesões osteolíticas metastáticas de neoplasias de mama, próstata e mieloma múltiplo. Os bisfosfonatos orais são mais indicados para tratamento da osteoporose e doença de Paget, sendo o alendronato o seu principal representante (MAAHS et al., 2009). Mais recentemente, a

infusão, uma vez por ano, de zoledronato e uma formulação parentérica de ibandronato, administrada a cada 3 meses, foram aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento da osteoporose (RUGGIERO et al., 2009). A tabela a seguir mostra os principais bisfosfonatos, sua potência relativa, via de administração, presença de cadeia lateral nitrogenada e suas principais indicações terapêuticas.

Tabela 1 – Características dos principais bisfosfonatos

Tipo de Bisfosfonato	Potência	Via de Administração	Cadeia R2 nitrogenada	Principais indicações
Etidronato	1	Oral	Não	Osteoporose, Doença de Paget
Clodronato	10	Oral/Endovenosa	Não	Osteoporose, Doença de Paget
Tiludronato	10	Oral	Não	Doença de Paget
Pamidronato	100	Endovenosa	Sim	Metástase óssea de câncer de mama, Lesões osteolíticas de mieloma múltiplo e Doença de Paget
Alendronato	500	Oral	Sim	Osteoporose, Osteopenia, Doença de Paget
Ibandronato	1000	Oral/Endovenosa	Sim	Osteoporose
Residronato	2000	Oral/Endovenosa	Sim	Osteoporose, Doença de Paget, Lesões osteolíticas de mieloma múltiplo e hipercalemia maligna
Zoledronato	10000	Endovenosa	Sim	Lesões osteolíticas de mieloma múltiplo e metástase de tumores sólidos

Fonte: Adaptado de SHARMA et al., 2013.

2.1.2 Farmacocinética

Os bisfosfonatos têm uma biodisponibilidade muito baixa, com escores abaixo de 1%, quando administrados pela via oral. Isto é em parte explicado pela sua baixa lipofilicidade, o que dificulta o transporte intracelular, e sua alta carga negativa, o que dificulta o transporte paracelular. Uma vez no sangue, os bisfosfonatos se depositam muito rapidamente e em grande parte no tecido ósseo. Conseqüentemente, os tecidos moles estão expostos a estes compostos por curtos períodos, explicando seus efeitos específicos nos ossos e sua baixa toxicidade (FLEISCH, 2006).

Quando pequenas quantidades são administradas, eles depositam-se na sua maioria, sob os osteoclastos. Quando quantidades maiores são disponibilizadas, se depositam tanto em locais de formação quanto de reabsorção óssea (FLEISCH, 2006).

Uma vez ligados ao osso, eles só são liberados quando o tecido ósseo, ao qual estão ligados, sofrer reabsorção. Os bisfosfonatos não são metabolizados *in vivo* e são excretados inalterados por via renal (FLEISCH, 2006).

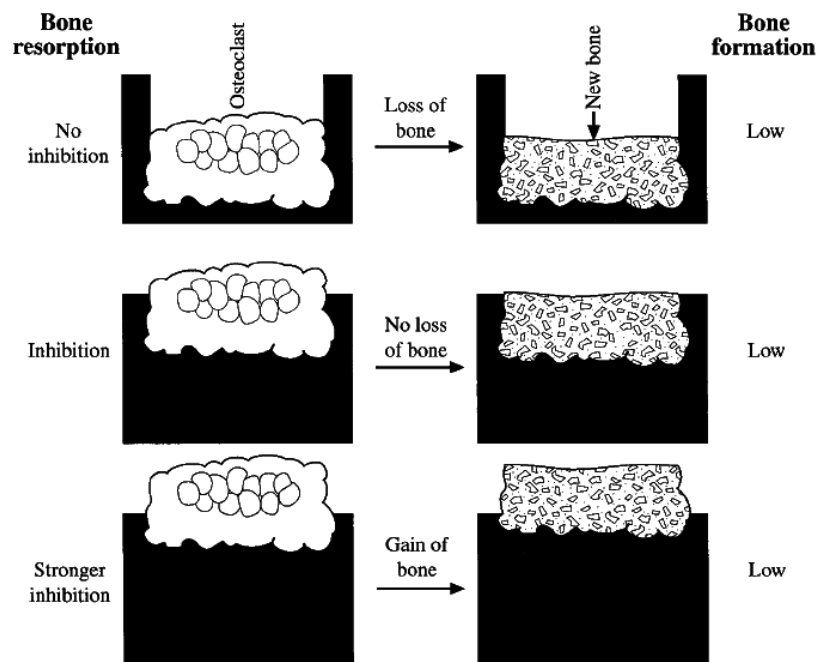
2.1.3 Mecanismo de Ação

Além de determinar a sua afinidade ao tecido ósseo e sua potência, a estrutura química dos bisfosfonatos é responsável pelos efeitos intracelulares específicos destes compostos. Os dois efeitos fundamentais dos bisfosfonatos são a inibição da reabsorção óssea e, em altas doses, a inibição da calcificação (MAAHS et al., 2009).

O mecanismo de ação é baseado na sua elevada afinidade com o cálcio do tecido ósseo. Como o metabolismo dos bisfosfonatos não ocorre no osso, estes fármacos administrados permanecem em concentrações elevadas no tecido ósseo durante um longo período de tempo, firmemente ligados aos cristais de hidroxiapatita. Durante a reabsorção óssea, os bisfosfonatos são absorvidos pelos osteoclastos, que conduzem a perturbação do processo de reabsorção (MAAHS et al., 2009).

Em nível tecidual, a ação dos bisfosfonatos é a redução no *turn-over* ósseo (FLEISCH, 2006). Precocemente há diminuição da reabsorção, seguida de uma posterior redução na formação óssea (MAAHS et al., 2009). Após a administração inicial de bisfosfonatos, o número de osteoclastos multinucleados na superfície do osso aumenta; no entanto, as células parecem inativas. Posteriormente, após a administração crônica, ocorre uma diminuição do número de osteoclastos. Uma possibilidade para um aumento inicial é que poderia refletir uma estimulação da formação de osteoclastos para compensar a diminuição da sua atividade (FLEISCH, 2006). Assim, um decréscimo na reabsorção óssea não é imediatamente seguido pela diminuição da formação, aumentando assim o grau de mineralização óssea (MAAHS et al., 2009; DRAKE; CLARKE; KHOSLA, 2008). A figura 2 ilustra o efeito do fármaco sobre o tecido ósseo.

Figura 2- Efeito dos bisfosfonatos sobre o tecido ósseo

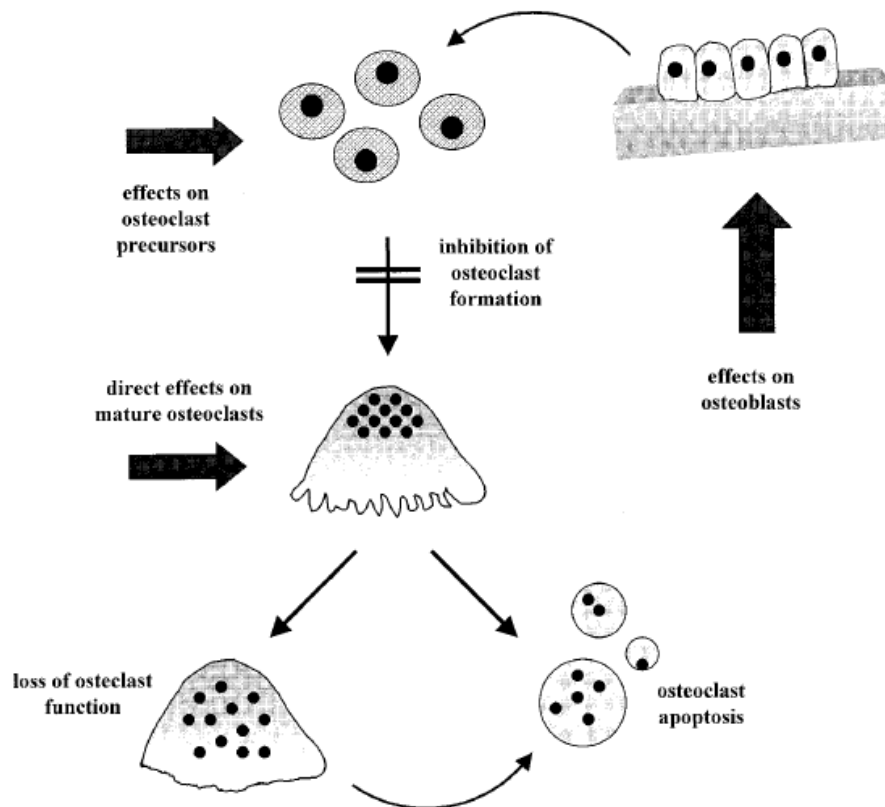


Fonte: FLEISCH, 2006

Em nível celular, os seus efeitos sobre os osteoclastos ocorrem em diversas etapas: inibição do recrutamento, redução da vida útil, inibição da atividade e ativação da apoptose (MAAHS et al., 2009).

Os bisfosfonatos podem, ainda, agir em osteoblastos, causando um efeito indireto sobre osteoclastos, pois são os osteoblastos que controlam a atividade e o recrutamento de osteoclastos em condições fisiológicas e patológicas. Postula-se que os bisfosfonatos induzem osteoblastos a secretar um inibidor de reabsorção osteoclástica, conhecida como osteoprotegerina (MAAHS et al., 2009). A figura 3, a seguir, ilustra o efeito dos bisfosfonatos sobre as células do tecido ósseo.

Figura 3 - Rotas pelas quais os bisfosfonatos poderiam inibir a reabsorção óssea, mediada por osteoclastos.



Fonte: ROGERS et al., 2000.

Existe também um importante efeito anti-angiogênico induzido por bisfosfonatos. Wehrhan e colaboradores (2011) avaliaram amostras de tecido mucoperiosteal de casos de BRONJ e de controles, quanto à vascularização e neo-angiogênese. Foi relatado que, apesar de não haver diferença entre os grupos na vascularização das amostras, foi observado que a neo-angiogênese foi suprimida em casos de BRONJ. O efeito anti-angiogênico dos bisfosfonatos pode ser explicado pela inibição da diferenciação de células progenitoras endoteliais. Estudos realizados *in vitro* mostraram que, em doses baixas, o ácido zoledrônico inibe a diferenciação de células progenitoras endoteliais, enquanto que, em doses elevadas, induz a apoptose destas células (SHARMA et al., 2013).

Muitos estudos avaliaram a citotoxicidade dos bisfosfonatos sobre queratinócitos orais. Landesberg e colaboradores (2008), em um estudo *in vitro*, utilizando queratinócitos orais, demonstraram que o pamidronato suprime a proliferação celular e atrasa a cicatrização de feridas de células da mucosa bucal, mas não possui efeito sobre

a apoptose dessas células, embora existam estudos que demonstrem este efeito nestas células (SHARMA et al., 2013).

2.1.4 Indicações Terapêuticas

O uso de bisfosfonatos tem sido indicado para o tratamento de pacientes com doenças ósseas (mieloma múltiplo, hipercalcemia secundária a neoplasia), metástases ósseas devido ao câncer (de mama, próstata, pulmão e rins) e doenças não malignas (osteopenia, osteoporose, reabsorção óssea induzida por esteroides e doença de Paget) (MARTINS et al., 2009; MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012). Bisfosfonatos são utilizados também para estabilizar a perda óssea em pacientes com artrite reumatoide, especialmente aqueles que desenvolveram osteoporose, o que é uma característica comum nesta doença reumática (NETO et al., 2011).

Os bisfosfonatos orais são mais indicados para tratamento de osteoporose e doença de Paget, enquanto os bisfosfonatos endovenosos são mais utilizados no tratamento de lesões osteolíticas associadas a malignidade e mieloma múltiplo (MAAHS et al., 2009).

Crianças também podem fazer uso de bisfosfonatos, sendo estes utilizados em casos de osteogênese imperfeita, osteoporose idiopática juvenil, osteoporose secundária a corticoides, em enfermidades ósseas localizadas (displasia óssea poliostótica, doença de Gaucher), calcificação de tecidos moles (calcificações arteriais e miosite ossificante) e estados hipercalcêmicos (BARRIOS GONZÁLES; GARCÍA NIETO, 2005). Porém, até o momento, não existe caso relatado na literatura de BRONJ em crianças (CRISTOU; JOHNSON; HODGSON, 2013). No entanto, o esqueleto de crianças não pode ser diretamente comparado com o esqueleto de adultos, em função do seu *turn-over* ser mais elevado e estar em um crescimento contínuo, além do osso em crescimento ser mais vascularizado. A esfoliação dos dentes decíduos, intrínseca ao desenvolvimento, poderia ser um evento predisponente para o desenvolvimento de BRONJ. Esses fatores tornam as comparações entre pacientes adultos e pediátricos mais complexas (BROWN; RAMALINGAM; ZACHARIN, 2008).

2.1.5 Efeitos Adversos

Os bisfosfonatos são bem tolerados, tanto quando administrados por via oral ou endovenosa. Os efeitos adversos mais frequentes, quando administrados pela via oral, são: cefaleia, dispepsia, diarreia e constipação (BARRIOS GONZÁLES; GARCÍA NIETO, 2005). Podem, ainda, induzir úlceras recorrentes, com sensação de ardência, esofagite erosiva, estenose esofágica, uveíte, úlceras gástricas e dor abdominal (SHARMA et al., 2013).

Quando administrados por via endovenosa podem causar reações inflamatórias sistêmicas (febre, mialgia, artralgia, náusea e vômitos), complicações oculares (conjuntivite, uveíte, inflamação no nervo óptico), dano renal crônico ou agudo, alterações eletrolíticas (como hipocalcemia e hipofosfatemia), osteonecrose mandibular e maxilar, entre outras complicações (MARTINS et al., 2009). Portanto, os mais graves efeitos adversos, incluindo osteonecrose dos maxilares, são visto mais comumente após a administração endovenosa de bisfosfonatos nitrogenados, tais como o pamidronato e o zoledronato (SHARMA et al., 2013).

2.2 OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE BISFOSFONATOS (BRONJ)

2.2.1 Aspectos Históricos

O risco de osteonecrose associada a compostos de fósforo foi descrita pela primeira vez na metade do século XIX, quando trabalhadores de indústrias de palitos de fósforo estavam sendo acometidos com uma necrose incomum dos maxilares (HELLSTEIN; MAREK, 2005; MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012). Estes trabalhadores inalavam vapores contendo fósforo amarelo instável de tanques aquecidos durante 10 a 15 horas por dia nas indústrias. Esses pacientes se apresentavam com dor, exposição do tecido ósseo da mandíbula e/ou maxila, sequestro ósseo e infecção associada ao sequestro ósseo (HELLSTEIN; MAREK, 2005). O termo "*phossy jaw*" foi cunhado para essa condição clínica. Os relatórios da época descrevem um quadro clínico de mutilação e ampla supuração na mandíbula associado à deterioração gradual da saúde geral dos pacientes acometidos por "*phossy jaw*" (MARX, 2008). Dor e deformidade eram marcas da doença. Estima-se que a taxa de mortalidade na era pré-antibiótica relacionada a essa condição era de 20% (HELLSTEIN; MAREK, 2005). Em muitos casos graves, ocorria a perda completa da mandíbula e/ou morte, devido à exposição mais longa e insidiosa e à ausência de antibioticoterapia (MARX, 2008). A figura 4 mostra o aspecto extrabucal de um paciente acometido por "*phossy jaw*".

Em 2008, Marx demonstrou a conversão química dos vapores de fósforo em bisfosfonatos, associando então as duas entidades clínicas. A repetição diária deste cenário levava a um acúmulo de níveis tóxicos nos tecidos esqueléticos ao longo dos anos, sendo os maxilares particularmente vulneráveis (MARX, 2008).

O primeiro trabalho, relacionando o uso de bisfosfonatos à osteonecrose dos maxilares, foi publicado em 2003, por Robert E. Marx. Desde então, diversos relatos de casos clínicos e revisões de literatura foram publicados relacionando o risco de desenvolver essa condição clínica com fatores de risco, entre eles, as cirurgias dento-alveolares (PATEL et al., 2010; RUGGIERO et al., 2009; MARX et al., 2005; BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013). Curiosamente, na mesma edição do *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* que Marx publicou uma carta para o editor relatando esta complicação (série de 36 casos), Wang, Goodger e Progel (2003) publicaram uma série de 3 casos, associando a osteonecrose dos maxilares com a quimioterapia em

pacientes oncológicos. Porém, todos pacientes desta série de casos estavam de fato em uso concomitante de pamidronato endovenoso.

Devido à preocupação em desenvolver esta condição clínica, alguns *guidelines* foram publicados com o objetivo de alertar sobre os riscos e nortear as decisões clínicas dos profissionais da saúde, sendo que muitas dessas recomendações são baseadas em opiniões de especialistas e dados obtidos a partir de relatos de casos clínicos, em que pacientes já haviam desenvolvido a BRONJ.

Figura 4 – Paciente com “*phossy jaw*”, em 1899.



Fonte: MARX, 2008.

2.2.2 Definição e Diagnóstico

Osteonecrose é definida como uma necrose avascular do osso, resultante da perda transitória ou permanente do fluxo sanguíneo. Isso pode acometer pacientes com câncer submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço ou quimioterapia e, mais recentemente, usuários de bisfosfonatos. Embora a maioria dos casos de BRONJ sejam secundários à administração endovenosa, há relatos de casos associados com a administração oral (MAAHS et al., 2009).

A primeira proposta de terminologia para esta condição clínica foi “*avascular necrosis of the jaws*” (necrose avascular dos maxilares), quando Marx (2003) primeiro a descreveu (MARX, 2003; MAAHS et al., 2009). Nos primeiros anos do século XXI,

casos de osteonecrose maxilar foram identificados em uma série de instituições e a relação com o uso de bisfosfonatos comum aos pacientes nessa condição foi considerada, e nenhuma outra causa para os casos de osteonecrose foi identificada. Desde então, um grande número de estudos na literatura científica sobre o assunto foi publicado (MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012).

Posteriormente, outros termos foram utilizados para designar esta condição clínica, entre eles “*oral cavity avascular bone necrosis*”, “*osteonecrosis of the jaws*”, “*bisphosphonate-associated osteonecrosis*”, “*bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*”, “*osteochemonecrosis*”, “*bisphossy jaw*” e “*bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*” (BRONJ), termo que é hoje consagrado (MAAHS et al., 2009; MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012). Mais recentemente o termo “*bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws*” foi proposto por Marx (2011), termo que o autor julga ser o mais adequado.

Em 2007, a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) se posicionou oficialmente sobre o assunto e estabeleceu os critérios para diagnóstico de BRONJ. São eles:

- Tratamento atual ou prévio com bisfosfonatos
- Exposição óssea na região maxilo-facial persistente por mais de 8 semanas
- Ausência de história de radioterapia nos maxilares

Todos estes requisitos precisam ser atendidos para que o paciente ter o diagnóstico de BRONJ (RUGGIERO et al., 2009). Entretanto, existem outros sinais e sintomas associados a essa condição que podem estar presentes, como: dor, edema, halitose, supuração, fístula cutânea supurativa, trismo, alvéolos de extração que não cicatrizam, mobilidade dentária, ulcerações e eritema dos tecidos moles, deformidade mandibular e sequestro ósseo (SHARMA et al., 2013; MAAHS et al., 2009). Os tecidos moles adjacentes à lesão estão frequentemente edemaciados, devido à infecção secundária. Podem ainda estar presentes fratura patológica da mandíbula, comunicação oroantral e comunicação oranasal (BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013).

É importante entender que pacientes de risco ou com BRONJ estabelecida podem apresentar outras condições clínicas que não devem ser confundidas com BRONJ (RUGGIERO et al., 2009).

A AAOMS estabeleceu ainda um sistema de estadiamento da doença, baseado nas características clínicas (RUGGIERO et al., 2009). Isso permite que os pacientes sejam mais precisamente estratificados, de acordo com os sinais clínicos, e que se

estabeleçam condutas e comparação de resultados de tratamentos. Este sistema de estadiamento é o mais aceito e é utilizado na maioria das publicações e orientações sobre BRONJ (MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012). Para tal, pode-se ver a tabela a seguir. Em seguida, estão as figuras 5 à 7, onde se observa o aspecto clínico da doença em diferentes graus de estadiamento.

Tabela 2 – Estadiamento da doença e características clínicas.

Estadiamento	Características clínicas
Estágio 0	<p>Pacientes sem evidência clínica de exposição ou necrose óssea, mas que se apresentam com sintomas inespecíficos ou achados clínicos e radiográficos*, incluindo:</p> <p><u>Sintomas:</u> Odontalgia não explicada por uma causa odontogênica; dor óssea no corpo da mandíbula, que pode irradiar para a reação da articulação temporomandibular; dor no seio maxilar, a qual poderia ser associada com a inflamação e o espessamento da parede do seio maxilar; função neurosensorial alterada.</p> <p><u>Achados clínicos:</u> Mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crônica; fístula periapical/periodontal não associada com necrose pulpar.</p> <p><u>Achados radiográficos:</u> Perda óssea alveolar ou reabsorção não atribuídas a doenças periodontais crônicas – tecido ósseo denso e persistência de osso não remodelado em alvéolos dentários; espessamento da lâmina dura e diminuição da dimensão do espaço do ligamento periodontal; estreitamento do canal alveolar inferior.</p>
Estágio 1	Exposição de osso necrótico em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.
Estágio 2	Exposição e necrose óssea em pacientes com dor e evidência clínica de infecção.
Estágio 3	<p>Exposição e necrose óssea em pacientes com dor, infecção e uma ou mais das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

* Os achados inespecíficos podem estar presentes em qualquer um dos estágios da doença.

Fonte: Adaptado de RUGGIERO et al., 2009.

Figura 5 – BRONJ em estágio 1 em mandíbula.



Fonte: MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012.

Figura 6 – BRONJ em estágio 2 em mandíbula.



Fonte: MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012.

Figura 7 – BRONJ em estágio 3 em mandíbula.



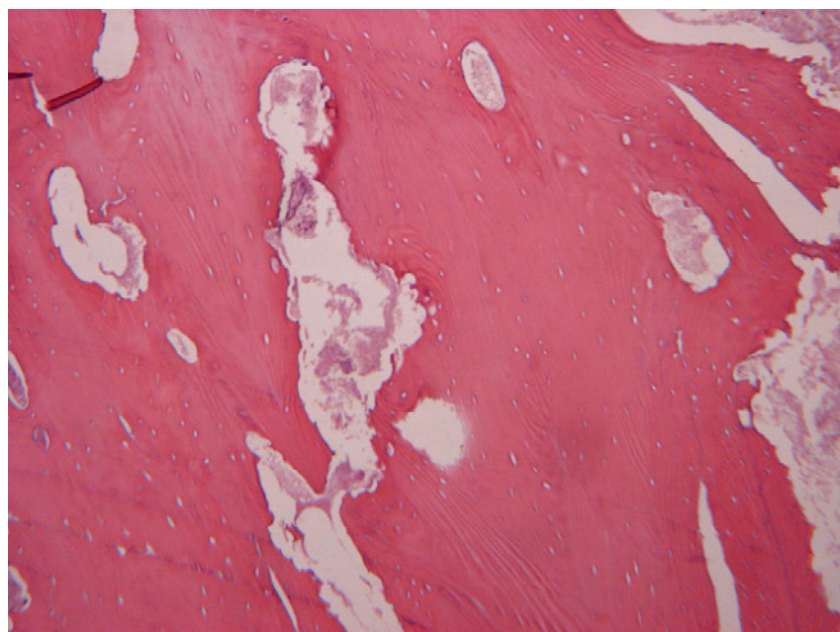
Fonte: MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012.

2.2.3 Características Radiográficas e Histopatológicas

Em análise histopatológica de 37 lesões de BRONJ, Marx e Tursun (2011) observaram que todas apresentavam osso necrótico, evidenciado pela lacunas osteocíticas vazias, ausência de marginação osteoblástica e sistema Harvesiano e canais de Volkmann vazios. Foram, ainda, encontrados microrganismos na superfície óssea em 76% dos espécimes, osso reativo em 81% das peças analisadas e periósteo viável em todos os espécimes em que a mucosa permaneceu aderida ao osso necrótico (MARX; TURSUN, 2011).

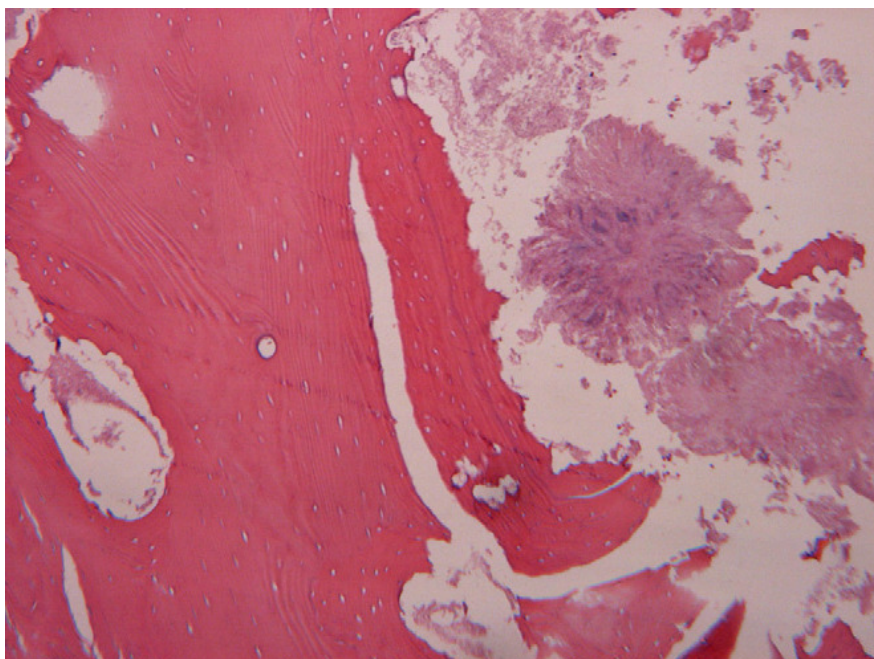
Os achados histopatológicos suportam a apoptose osteoclástica, uma vez que foram encontradas numerosas lacunas de Howship vazias, em diferentes fases de formação, e ausência de osteoclastos. Quando um raro osteoclasto foi visto, observou-se ter núcleo disperso e citoplasma alterado, indicativo de uma célula em processo de apoptose. Foi observado periósteo viável em algumas lâminas, o qual produziu superfície reativa vista não só nas lâminas histopatológicas, mas também em alguma radiografia após a ressecção das lesões de BRONJ. Isso indica que os bisfosfonatos não são diretamente tóxicos para osteoblastos, uma descoberta que apoia estudos anteriores com animais (MARX; TURSUN, 2011). As figuras 8 e 9 mostram o aspecto microscópico de alguns dos espécimes analisados no estudo.

Figura 8 - Osso necrosado e espaços medulares vazios, desprovidos de células inflamatórias ou fibrose.



Fonte: MARX; TURSUN, 2011.

Figura 9 - Colônia de *Actinomyces* na superfície e espaços medulares vazios, sem microrganismos, em um espécime de BRONJ.



Fonte: MARX; TURSUN, 2011.

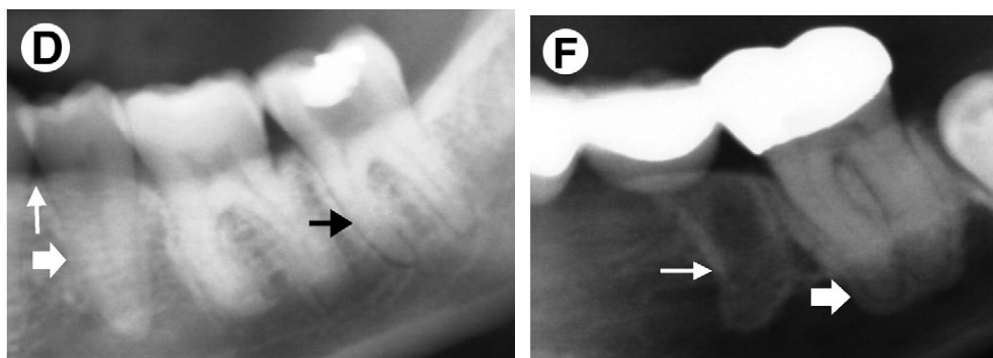
Embora as alterações radiográficas não façam parte dos critérios de diagnóstico de BRONJ, elas fornecem informações valiosas para o clínico, no que diz respeito ao curso, à magnitude e à progressão da doença. A radiografia panorâmica, a radiografia periapical e a tomografia computadorizada são os recursos imaginológicos mais utilizados para ajudar a identificar a extensão das lesões, orientar opções terapêuticas e monitorar a resposta ao tratamento. São também importantes no diagnóstico diferencial de outros processos patológicos. Entretanto, os achados radiográficos de BRONJ não são específicos e são encontrados em outras condições, como osteomielite, osteorradionecrose, osteólise neoplásica e doença de Paget (ARCE et al., 2009).

As radiografias convencionais (periapicais e panorâmica) permitem a visualização rápida das áreas de interesse. Entre os achados radiográficos se incluem: espessamento da lâmina dura, espessamento do espaço do ligamento periodontal, áreas de osteólise, sequestro ósseo, osteoesclerose da lâmina dura e má cicatrização ou não cicatrização de alvéolos após extração (ARCE et al., 2009; BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013).

A correlação dos achados radiológicos com os achados clínicos tem demonstrado que pacientes com BRONJ exibem esclerose moderada/leve na margem alveolar, com espessamento da lâmina dura. Parece haver um aumento no grau de

esclerose como a gravidade clínica da progressão da doença. Em doença avançada, a evidência radiográfica de estreitamento do canal mandibular poderá estar presente. Estas alterações radiográficas não estão limitadas às áreas de envolvimento clínico, pois estas características também foram identificadas em pacientes com osteonecrose em quadrantes em que nenhum osso estava exposto (estágio 0) (ARCE et al., 2009). Observa-se os achados radiográficos nas figuras 10 e 11, a seguir.

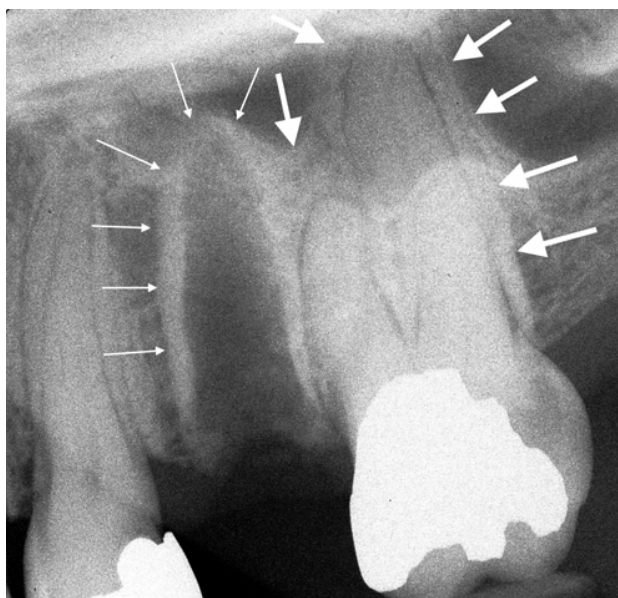
Figura 10 – Radiografias periapicais de casos de BRONJ.



Nota: D - Observam-se osteosclerose da margem alveolar (seta branca fina) e lâmina dura (seta branca grossa) e alargamento do espaço do ligamento periodontal (seta preta). F - Esclerose progressiva do ligamento periodontal (seta branca espessa), bem como progressão da lesão mista radioluciente-radiopaca no local de extracção do primeiro molar inferior esquerdo (seta branca fina).

Fonte: ARCE et al., 2009.

Figura 11 – Radiografia periapical de 2 semanas após extração.



Nota: Observam-se remanescente de lâmina dura espessa na área do segundo pré-molar extraído (seta branca fina) e espessa lâmina dura do primeiro molar superior esquerdo (setas brancas grossas).

Fonte: ARCE et al., 2009.

A avaliação diagnóstica dos pacientes com BRONJ também deve incluir tomografia computadorizada. Este recurso ajuda a identificar resultados difíceis de discernir em radiografias simples e também fornece informação tridimensional e melhor delineamento das extensões das lesões. A extensão da lesão evidenciada por exames de imagem será maior do que os limites do osso clinicamente exposto. A comparação da sensibilidade da tomografia computadorizada e as radiografias panorâmicas na avaliação diagnóstica de BRONJ indica que a radiografia panorâmica tende a subestimar a extensão das lesões e não evidenciar a presença de pequenos seqüestros (ARCE et al., 2009).

2.2.4 Fisiopatologia

A formação e a reabsorção são processos opostos, que permitem a contínua remodelação e renovação de tecido ósseo durante a vida adulta. Isso é possível por meio da ação de unidades multicelulares, em que existe um complexo sistema de sinalização mútua de osteoblastos e osteoclastos. No ciclo fisiológico de renovação, fenômenos simultâneos ou sequenciais de formação e de reabsorção óssea constituem o processo de remodelação. O entendimento desse processo é extremamente importante para entender o funcionamento dos bisfosfonatos (BADEL et al., 2013).

Várias teorias têm sido propostas em relação à etiopatogenia da BRONJ. Muitos autores defendem a hipótese de que a BRONJ está relacionada a um excesso de supressão da remodelação óssea causada por bisfosfonatos (LANDESBURG et al., 2008). Esta supressão seria tão severa, a ponto de abolir a função de remodelação e o reparo ósseo fisiológico dos microtraumas causados pela mastigação, causando um acúmulo de microtraumas (REID; CORNISH, 2012). Existem relatos na literatura de osteonecrose dos maxilares relacionada a outros fármacos inibidores da reabsorção óssea que não pertencem à família dos bisfosfonatos, como o Denosumabe (BADEL et al., 2013; REID; CORNISH 2012).

Outra hipótese é a de que a BRONJ é resultado da inibição da angiogênese causada pelos bisfosfonatos (LANDESBURG et al., 2008). Essa supressão da angiogênese é parte do efeito terapêutico esperado pelo medicamento, em casos de malignidades (BADEL et al., 2013). A redução da angiogênese causa atraso e redução do processo de remodelação, quando a neovascularização é necessária (WEHRHAN et al., 2008), como nos processos de cicatrização alveolar após extração.

Existe ainda a hipótese que a toxicidade dos bisfosfonatos sobre os tecidos moles, por meio dos seus efeitos intracelulares, seria a causa da BRONJ. Estudos sugerem que o crescimento e a função das células dos tecidos moles que recobrem os ossos tratados com bisfosfonato são suscetíveis de ser inibidas, o que interfere na resposta à infecção e na cura de defeitos dos tecidos moles no local de uma intervenção bucal (BADEL et al., 2013; REID; CORNISH, 2012).

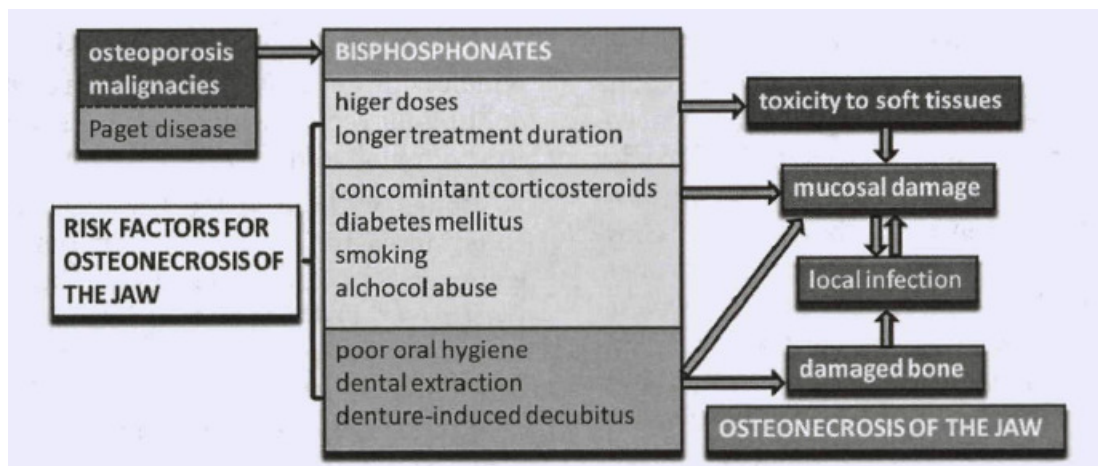
Por fim, a infecção bucal poderia exercer um papel desencadeador do desenvolvimento da BRONJ. De fato, em muitos casos de BRONJ, observa-se a presença de colônias bacterianas nos exames histopatológicos, sendo identificadas, na maioria das vezes, bactérias do gênero *Actinomyces* (BADEL et al., 2013). A hipótese de que bactérias do gênero *Actinomyces* desempenham um papel importante no desenvolvimento de BRONJ é suportada pelo fato da maioria dos casos se desenvolverem após intervenções cirúrgicas bucais, o que ocasiona a interrupção da continuidade da mucosa, fenômeno chave para a infecção por esses germes. Além disso, o fato de a utilização de antibióticos betalactâmicos melhoraram o prognóstico do processo de cicatrização, também corrobora essa hipótese (CASO et al., 2012). Não se sabe ainda se a infecção por *Actinomyces* é secundária ao processo ou é um fator iniciador.

Vários autores atribuem o fato de ser observada essa condição clínica quase exclusivamente nos maxilares devido ao *turn-over* acelerado destes ossos, além deles estarem em contato direto com um ambiente séptico (RINCÓN et al., 2007; HELLSTEIN; MAREK, 2005; MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012). O *turn-over* do osso alveolar é 10 vezes maior do que nos ossos longos. Além disso, os maxilares estão sujeitos a microtraumas repetidos, devido a presença de dentes e de forças mastigatórias (BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013; BADEL et al., 2013). Infecção oral ou intervenções dentárias podem aumentar a taxa de *turn-over* ósseo. A resposta normal para agentes patogênicos microbianos é a ativação da reabsorção óssea, que seria esperada para interferir no estabelecimento do biofilme. Como esta está suprimida em pacientes usuários de bisfosfonatos, o tecido ósseo torna-se uma superfície estável, que não responde à colonização microbiana (REID; CORNISH, 2012).

Provavelmente, a etiologia é multifatorial, onde a supressão da remodelação óssea, trauma local, doença dentária pré-existente, terapias concomitantes para câncer, angiogênese reduzida e infecção levam a um microambiente ósseo propenso a

osteonecrose. O papel exato que esses diferentes fatores desempenham no processo patogênico ainda não está totalmente estabelecido (BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013). A interação dos diferentes fatores está ilustrada na figura 12.

Figura 12 – Possíveis interações de fatores etiopatogênicos no desenvolvimento de BRONJ.



Fonte: BADEL et al., 2013.

Segundo Ruggiero et al. (2009), pode-se supor uma associação entre exposição a bisfosfonatos e BRONJ a partir das seguintes observações:

- Existe uma correlação positiva entre a potência dos bisfosfonatos e o risco de desenvolver BRONJ;
- Existe uma correlação negativa entre a potência dos bisfosfonato e a duração da exposição antes do desenvolvimento de BRONJ e,
- Há uma correlação positiva entre a duração da exposição ao bisfosfonato e o desenvolvimento de BRONJ.

Estudos experimentais e epidemiológicos têm estabelecido uma base sólida para uma forte associação entre a administração de bisfosfonatos e o desenvolvimento de BRONJ (RINCÓN et al., 2007; RUGGIERO et al., 2009). Seguindo os critérios propostos por Sir Austin Bradford Hill (1965), nota-se que, de fato, ensaios clínicos poderiam não contribuir para estabelecer a associação entre a exposição aos bisfosfonatos e o desenvolvimento da BRONJ, além de induzir a doença em pacientes com saúde sistêmica comprometida. Esses critérios propostos buscam caracterizar como causal uma exposição e uma doença, em que, quanto mais critérios forem preenchidos, maior a chance desta associação ser de causa e efeito. No caso em questão, todos os nove critérios são preenchidos.

Embora a mandíbula seja a manifestação mais comum da osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos, alguns autores descreveram o envolvimento de outros ossos, em que se desenvolveu esta condição patológica. Polizzotto, Cousins e Schwarzer (2005), diagnosticaram um paciente com osteonecrose na mandíbula e no canal auditivo externo relacionadas ao uso de bisfosfonatos endovenosos. Salzman e colaboradores (2013) publicaram o primeiro caso de osteonecrose do canal auditivo externo associado à terapia com bisfosfonatos orais, após a utilização de alendronato de sódio por 10 anos. Didden e colaboradores (2012) encontraram uma necrose avascular na fileira proximal do carpo e sugeriram que fosse uma possível complicação da administração de bisfosfonatos. Longo, Castellana e Gasparini (2009) relataram um caso em que uma paciente foi acometida por osteonecrose na mandíbula e, após dois anos, desenvolveu osteonecrose no polegar, após terapia com bisfosfonato endovenoso de longo prazo.

2.2.5 Epidemiologia e Fatores de Risco

Bisfosfonatos nitrogenados, administrados por via endovenosa, mostram maior incidência de BRONJ, apesar de haver também a associação com bisfosfonatos orais em menor percentagem (RUGGIERO et al., 2009; SHARMA et al., 2013; MARX; CILLO; ULLOA, 2007). A incidência de BRONJ é indefinida e varia de 0,8-12% para administrações endovenosas (RUGGIERO et al., 2009; BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013). Para administrações orais, a incidência varia de 0,01 a 0,06%, e, após procedimentos orais invasivos, esta taxa aumenta para 0,34% (BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013).

Uma grande variação sobre a incidência de BRONJ tem sido relatada na literatura (SHARMA et al., 2013). Isso é dependente do tipo específico de bisfosfonato utilizado (potência), da via que o medicamento foi administrado e da duração da terapêutica (SHARMA et al., 2013; MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012; RUGGIERO et al., 2009; MAAHS et al., 2009).

A BRONJ é mais frequentemente localizada na mandíbula do que na maxila (proporção de 2:1), podendo acometer ambos (BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013; MAAHS et al., 2009; MARX et al., 2005). O desenvolvimento de BRONJ parece estar associado a procedimentos dentários cirúrgicos anteriores com envolvimento

ósseo, a traumatismo causado por prótese ou, mais raramente, espontaneamente (LANDESBURG et al., 2008; BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013).

Segundo Beninati, Pruneti e Ficara (2013), 60-70% dos casos BRONJ são causados por procedimento cirúrgico dento-alveolar prévio. Em pacientes que recebem administração endovenosa de bisfosfonatos, procedimento dento-alveolar ou doença dentária concomitante aumenta o risco de BRONJ entre 5,3 e 21 vezes, comparado a pacientes que recebem bisfosfonatos e não foram submetidos a cirurgia. Entre essas cirurgias estão: extrações dentária, instalação de implantes, apicetomias, cirurgias periodontais com envolvimento ósseo, entre outras (RUGGIERO et al., 2009).

Casos espontâneos ocorrem em cerca de 30% dos pacientes, e esses processos são geralmente localizados em áreas suscetíveis a traumas, onde a mucosa de revestimento é muito fina, tal como na região milo-hioidea (LANDESBURG et al., 2008). Existem relatos de caso na literatura de osteonecrose de tórus palatino ou mandibular. A mucosa sobre o tórus é fina, frágil e pobremente vascularizada. Portanto, sofre facilmente traumatismo, expondo o tecido ósseo suscetível ao processo de osteonecrose (GODINHO et al., 2013).

Trauma local causado por extrações dentárias, cirurgia local ou trauma causado por próteses mal adaptadas são os principais fatores de risco, sendo consistentemente relatados por toda a literatura (BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013).

A AAOMS, em 2009, estabeleceu alguns fatores de risco para o desenvolvimento de BRONJ, os quais podem ser observados na tabela a seguir.

Tabela 3 – Principais fatores de risco para desenvolvimento de BRONJ, segundo a AAOMS.

Fatores de risco relacionados ao fármaco	<ul style="list-style-type: none"> - Potência do bisfosfonato (a administração endovenosa resulta em uma maior exposição ao fármaco do que pela via oral) - Duração da terapia (duração mais longa tem maiores riscos)
Fatores de risco locais	<ul style="list-style-type: none"> - Cirurgia dento-alveolar (extração dentária, instalação de implantes, cirurgia periapical, cirurgia periodontal envolvendo injúria ao tecido ósseo, entre outras) - Anatomia local (mandíbula: tórus lingual, linha milo-hioídea; maxila: tórus palatino) - Doença bucal presente (ex.: doença periodontal, abscesso dentário).
Fatores demográficos e sistêmicos	<ul style="list-style-type: none"> - Idade (idade mais avançada tem maior risco de desenvolver BRONJ) - Raça (um estudo em que brancos têm mais chance de desenvolver BRONJ, quando comparados a negros), - Diagnóstico de câncer - Outros fatores ou condições sistêmicas (ex.: diálise renal, obesidade, diabetes, tabagismo) - Alguns estudos mostram correlação positiva entre exposição à quimioterapia e desenvolvimento de BRONJ.
Fatores genéticos	<ul style="list-style-type: none"> - Perturbações genéticas foram associadas com um risco aumentado de BRONJ entre os doentes com mieloma múltiplo tratados com bisfosfonatos endovenosos.
Fatores preventivos	<ul style="list-style-type: none"> - Recomenda-se que os pacientes passem por avaliações odontológicas e recebam o tratamento necessário antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos endovenosos, o que pode reduzir de forma eficaz, mas não elimina, o risco de BRONJ.

Fonte: Adaptado de RUGGIERO et al., 2009.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Revisão Sistemática da Literatura.

3.2 PROBLEMA

Quais são os protocolos ou medidas preventivas que devem ser adotadas quando é necessário realizar uma cirurgia dento-alveolar em pacientes que fizeram, ou estão em uso, de bisfosfonatos?

3.3 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS NESTA REVISÃO

3.3.1 Tipos de Estudos Participantes

Estudos prospectivos que avaliaram os desfechos após a realização de cirurgias dento-alveolares, em pacientes que fizeram ou estão em uso de bisfosfonatos, sem histórico de BRONJ.

- Critérios de Inclusão:

Estudos com pacientes adultos, que fizeram ou em uso de bisfosfonatos (oral ou endovenoso), submetidos a procedimentos dento-alveolares.

- Critérios de Exclusão:

Estudos com número reduzido da amostra (menor que 10 pacientes), *follow-up* reduzido (média menor do que 6 meses), estudos em que os pacientes já se apresentaram com BRONJ instalada previamente ao procedimento ou com histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço.

O número menor que 10 pacientes foi estabelecido com objetivo de se eliminar os relatos de caso na seleção dos estudos. O *follow-up* mínimo de seis meses foi estabelecido com base no desenvolvimento de BRONJ após um período de quatro ou seis meses após os procedimentos cirúrgicos, observado por Scolleta e colaboradores

(2013). A manifestação clínica de doença não fica restrita a este período de tempo, devendo, por isso, ter um acompanhamento maior do paciente. Um *follow-up* mínimo de um ano seria mais apropriado, entretanto, devido a escassez de estudos sobre o assunto, adotou-se o período mínimo de um ano.

3.3.2 Tipos de Intervenções

Estudos em que foram realizadas uma ou mais das seguintes intervenções:

- Exodontias;
- Exodontias a retalho;
- Exodontia a retalho, com osteotomia e/ou odontossecção;
- Cirurgia periodontal;
- Cirurgia parendodôntica;
- Cirurgia para instalação de implantes dentários osseointegrados.

3.3.3 Tipos de Medidas de Desfecho

A partir da avaliação inicial e da execução do procedimento cirúrgico proposto, os estudos deveriam verificar as condições clínicas e, por exame de imagem, de cicatrização alveolar ou desenvolvimento de BRONJ, segundo os critérios diagnósticos da AAOMS.

3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Para identificação dos estudos incluídos nesta revisão, ou considerados para a mesma, se desenvolveu uma estratégia de busca detalhada para a base de dados consultada. Tal estratégia foi desenvolvida no PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e revisada adequadamente. A estratégia de busca utilizou uma combinação de vocábulos previamente estabelecidos com base no *MeSH Database*, como se segue abaixo:

1. *Bisphosphonate/Tooth extraction*
2. *Bisphosphonate/Oral surgery*
3. *Bisphosphonate/Oral Surgical Procedure*
4. *Bisphosphonate/Dental Implants*

3.5 FILTROS UTILIZADOS

Custom date range 2003/01/01 to 2013/09/31.

Species: Humans

3.6 BASE DE DADOS REVISADA

PubMed.

3.7 IDIOMA

Inglês.

3.8 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores examinaram de forma independente os títulos e os resumos disponíveis de todos os relatórios identificados por meio de busca eletrônica. Foram obtidos os relatórios completos dos estudos que pareceram reunir os critérios de inclusão ou dos quais não houve dados suficientes no título e no resumo para se tomar a decisão adequada. Dois revisores avaliaram de forma independente os relatórios completos, obtidos a partir do método de busca, para estabelecer se os estudos reuniram ou não os critérios de inclusão.

Os desacordos se resolveram por discussão. Quando não se chegasse a uma solução, poderia ser consultado um terceiro revisor, o que não foi necessário. Todos os estudos que cumpriram com os critérios de inclusão foram avaliados para estabelecer sua validade e para a extração dos dados. Os estudos rejeitados nesta ou em etapas posteriores foram registrados, junto com as razões da exclusão.

3.9 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Dois autores extraíram os dados de forma independente. Os desacordos se resolveram por discussão e, se necessário, poderia ser consultado um terceiro revisor.

Registraram-se os seguintes dados de cada ensaio:

- Ano de publicação, país de origem;
- Detalhes dos participantes, que incluem características demográficas, fonte de recrutamento e critérios para inclusão;
- Detalhes do tipo de intervenção;
- Detalhes das medidas de resultado informadas, que incluíram o método de avaliação e os intervalos de tempo.

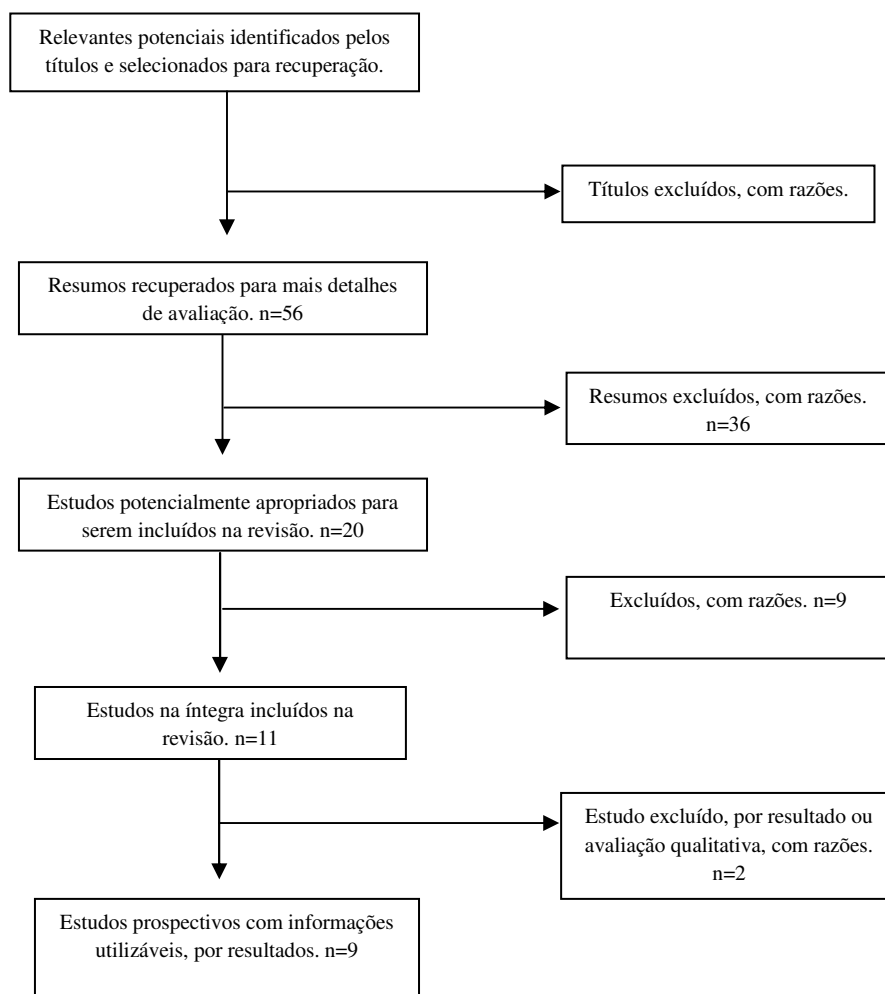
4 RESULTADOS

Após a busca por títulos, obtiveram-se os seguintes resultados de acordo com os vocábulos utilizados:

1. *Bisphosphonate/Tooth extraction* – 214 títulos
2. *Bisphosphonate/Oral surgery* – 717 títulos
3. *Bisphosphonate/Oral Surgical Procedure* – 353 títulos
4. *Bisphosphonate/Dental Implants* – 101 títulos

Após a análise dos títulos, obtiveram-se 56 resumos. Destes, 20 estudos foram potencialmente escolhidos. Após a leitura dos artigos na íntegra, 11 foram excluídos. O fluxograma a seguir mostra as etapas e os resultados obtidos avaliação dos estudos.

Figura 13 – Fluxograma dos estágios de avaliação dos estudos para inclusão ou exclusão na revisão.



Fonte: Modificado de MOHER et al., 1999.

Os artigos excluídos e o motivo da exclusão estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 – Estudos excluídos e o motivo da sua exclusão.

Autores e ano	Motivo da exclusão
AGRILLO et al., 2007	Escassez de informações do protocolo cirúrgico, pacientes com histórico de BRONJ.
BONACINA et al., 2011	Não avaliou procedimentos cirúrgicos dento-alveolares como fator de risco para desenvolvimento de BRONJ.
BOONYAPAKORN et al., 2007	Avaliaram-se fatores de risco para BRONJ, não procedimentos cirúrgicos isoladamente. Estudo observacional, não de intervenção.
FREITAS et al., 2012	Não apresentou um protocolo cirúrgico definido. Sem foco no desenvolvimento de BRONJ após cirurgias dento-alveolares.
KASAI; POGREL; HOSSAINI, 2009	Estudo retrospectivo.
KUNCHUR et al. (2009)	Tempo de uso do medicamento foi muito variável. Não informou o tempo de <i>follow-up</i> .
KYRGIDIS et al., 2008	Estudo retrospectivo.
LEE; SUZUKI, (2010)	Sem descrição do protocolo cirúrgico utilizado; <i>follow-up</i> muito pequeno (8 semanas).
SAAD et al., 2011	Não apresentou um protocolo cirúrgico definido. Sem foco no desenvolvimento de BRONJ após cirurgias dento-alveolares.
YIP et al., 2012	Estudo retrospectivo.
YAMAZAKI et al., 2012	Estudo retrospectivo.

Fonte: Do Autor, 2013.

Os nove artigos incluídos nesse estudo foram realizados nas seguintes localidades: Faculdade de Odontologia da Universidade da Pensilvânia, Filadélfia, Estados Unidos (JEFFCOAT, 2006), Centro Médico Acadêmico e Faculdade de Medicina Dentária Hadassah-Hebrew, Jerusalém, Israel (REGEV; LUSTMANN; NASHEF, 2008), Unidade de Cirurgia Maxilofacial da Universidade de Verona e Universidade de Padova, Itália (SAIA et al., 2010), na Unidade de Medicina Oral, Patologia Oral e Odontogeriatría da Faculdade de Milão, Itália (LODI et al., 2010), na 1ª seção de Odontologia, Departamento de Especialidades Médico-Cirúrgicas, Universidade de Catânia, Itália (FERLITTO, PUZZO, LIARDO, 2011), no

Departamento de Cirurgia Oral e Maxilofacial, no Departamento de Cirurgia Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade de Turim, Itália (MOZZATI; ARATA; GALLESIO, 2012; 2013), e na Unidade de Cirurgia Oral, Departamento de Fisiopatologia Clínica, *Lingotto Dental School*, Turim, Itália (SCOLLETA et al., 2011; 2013).

O estudo de Jeffcoat (2006) utilizou pacientes com idade média de 50 anos (variação entre 30-79); Regev, Lustmann e Nashef (2008), 59,9 anos (variação entre 42-73 anos); Saia e colaboradores (2010), 65 anos (variação entre 17-84 anos); Lodi e colaboradores (2010), 68,2 anos (variação de 44-83 anos); Ferlito, Puzzo e Liardo (2011), $56,4 \pm 5,8$ anos; Mozzati, Arata e Gallesio (2012), com idades variando entre 44-83 anos; Scolleta e colaboradores (2011), $64,81 \pm 10,98$ anos; Scolleta e colaboradores (2013), $65,82 \pm 8,82$ anos; e Mozzati, Arata e Gallesio (2013), com idades dos pacientes variando entre 52-79 anos. Os artigos que participaram deste estudo possuem diferentes características, as quais estão dispostas na tabela 5, a seguir.

Tabela 5 – Estudos observacionais prospectivos incluídos na revisão.

Autores e ano	Objetivo	Tipo de BF utilizado e duração	Número de pacientes	Protocolo cirúrgico	Follow-up	Desfecho
JEFFCOAT (2006)	Avaliar a taxa de sucesso de implantes instalados em pacientes usuários de bisfosfonatos orais e em não usuários de bisfosfonatos.	Bisfosfonato oral (alendronato ou residronato), média de 3 ± 0.1 anos.	25 pacientes recebendo BF oral (102 implantes); 25 pacientes controle (108 implantes).	Após a instalação dos implantes, os pacientes foram acompanhados durante pelo menos 3 anos, com exames clínicos, radiográficos e manutenção de rotina. Implantes osseointegrados de dois estágios foram usados em todos os pacientes. Não se utilizou antibiótico. Próteses aparafusadas fixas foram colocadas e removidas para avaliar a mobilidade do implante, que foi avaliado pelo menos uma vez por ano. Sucesso foi definido como menos de 2 mm de perda óssea alveolar durante o período de estudo de 3 anos, ausência de mobilidade, infecção, dor e BRONJ .	3 anos.	100% dos implantes instalados em pacientes recebendo bisfosfonatos foram bem sucedidos, comparado com 99,2% no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os dois grupos do estudo ($P > 0,95$).
REGEV, LUSTMANN, NASHEF (2008)	Sugerir uma técnica atraumática de extração dentária para prevenir complicações de osteonecrose em pacientes tratados com bisfosfonatos.	8 pacientes usuários de BF endovenoso (6 meses até 2,5 anos), 2 pacientes usuários de BF oral por 10 anos.	10, resultando em 15 dentes ou 21 raízes.	Extração - elásticos ortodônticos: lenta e gradual esfoliação do dente. Não se utilizou antibiótico. Molares inferiores receberam tratamento endodôntico prévio e separação das raízes. A média do tempo para a completa esfoliação foi de 5,8 semanas.	Até 9 meses.	Houve cicatrização em todos os alvéolos.
SAIA et al. (2010)	Avaliar a ocorrência de BRONJ em pacientes expostos a BF nitrogenados com necessidade de extração dentária.	BF endovenoso em altas doses ou BF oral nos últimos 3 anos.	60, resultando em 185 dentes extraídos (72 ossos envolvidos).	Incisão e descolamento de retalho muco-periostal, extração de um ou mais dentes, biópsia do osso alveolar, osteoplastia do alvéolo e fechamento em primeira intenção. O pós-operatório consistiu de uso de antibióticos* e descontinuação do uso de bisfosfonato por 1 mês.	12 meses.	BRONJ detectada em quatro ossos após 3 meses, e em um outro após 6 meses.
LODI et al. (2010)	Testar a eficácia de um protocolo para prevenção de desenvolvimento de BRONJ após extração dentária.	Endovenoso (principalmente zoledronato), média de 17,5 meses.	23, resultando em 38 extrações.	Controle de placa prévio (bochecho com clorexidina 0,2% uma vez ao dia, remoção de cálculo e controle de placa profissional, se necessário). Início do uso de antibiótico 3 dias antes do procedimento**. Rebatimento de retalho muco-periostal de espessura total, extração dentária, debridamento e curetagem alveolar para remoção de tecidos de granulação e infecção, e sutura em primeira intenção. Os pacientes foram instruídos a aplicar clorexidina gel 1% no local da intervenção 3 vezes por dia por 14 dias.	Média de 229,5 dias (variação de 14 até 965 dias).	Nenhum caso de BRONJ foi observado.

Tabela 5 – Estudos observacionais prospectivos incluídos na revisão.

FERLITO, PUZZO, LIARDO (2011)	Testar um protocolo preventivo para minimizar o risco de BRONJ.	Endovenoso (zoledronato), média de duração de administração de 16,2 meses.	43, resultando em 102 dentes extraídos.	Início do uso de antibiótico prévio à cirurgia***. O procedimento consistiu na realização de retalho muco-periostal, extração, remoção do osso alveolar (com instrumento piezoelétrico) e sutura em primeira intenção. Instruiu-se para uso de enxaguatório – clorexidina 0,2% ou iodopovidona 10%.	12 meses.	Nenhum paciente desenvolveu BRONJ.
MOZZATI, ARATA, GALLESIO (2012)	Comparar os resultados após o uso ou não de plasma rico em fatores de crescimento em pacientes submetidos à exodontias em uso de BF endovenoso.	Endovenoso (ácido zoledrônico, 4mg a cada 21 dias).	176, resultando em 542 extrações (teste = 275; controle = 267).	Instrução de higiene profissional para todos os pacientes uma semana antes do procedimento. Início do uso de antibiótico na noite anterior à intervenção****. Incisão intrasulcular, descolamento de retalho muco-periostal, remoção do dente, curetagem, alveoloplastia. No grupo controle se procedeu a sutura (fechamento em primeira intenção), enquanto no grupo teste, foi inserido plasma rico em fatores de crescimento no alvéolo e uma membrana de plasma pobre em plaquetas entre o tecido ósseo e o retalho para promover a cicatrização. Realizou-se sutura em primeira intenção.	24-60 meses.	Nenhum caso BRONJ se desenvolveu no grupo teste, enquanto 5 casos se desenvolveram no grupo controle.
SCOLETTA et al. (2011)	Detalhar o protocolo cirúrgico de extrações dentárias em pacientes tratados com BF endovenoso.	Endovenosos, média de 19.59 infusões.	65, resultando em 220 dentes extraídos.	Instrução de higiene oral, início da utilização de antibiótico na noite anterior a da cirurgia****. Um retalho vestibular de espessura parcial foi realizado, luxação e avulsão dentária. Se necessário, ostectomia e/ou subsequente osteoplastia foram realizadas com um aparelho cirúrgico ultra-sônico. Preencheram-se os alvéolos pós-extração com plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) autólogo e suturou-se em primeira intenção. Pós-operatório: limpar a ferida pós-operatória com gaze impregnada com peróxido de hidrogênio 3%, 3 vezes ao dia durante 2 semanas. Acompanhamentos foram agendados para confirmar a cicatrização secundária dos alvéolos.	Média de 13,06 meses. Variou de 4 a 24 meses.	5 pacientes desenvolveram BRONJ em 5 locais pós-extração (2.27%).
SCOLETTA et al. (2013)	Refinar o protocolo cirúrgico de extrações dentárias em pacientes em uso de BF endovenoso.	Endovenosos (ácido zoledrônico, pamidronato ou ibandronato), média de 16.84 infusões.	63, resultando em 202 dentes extraídos.	Instrução de higiene oral, início da utilização de antibiótico na noite anterior a da cirurgia****. Realizada a luxação e avulsão dentária. Utilizou-se aparelho cirúrgico ultra-sônico para a limpeza dos alvéolos pós extração e osteoplastia mínima do osso alveolar. Preencheram-se os alvéolos com PRGF autólogo e selou-se com fibrina autóloga e se procedeu a sutura. Pós-operatório: limpar a ferida pós-operatória com gaze impregnada com peróxido de hidrogênio 3%, 3 vezes aor dia durante 2 semanas. Acompanhamentos foram agendados para confirmar a cicatrização secundária dos alvéolos.	12 meses (incluídos no mínimo de 4 meses).	BRONJ se desenvolveu em uma paciente em 2 locais pós-extração (0,99%).

Tabela 5 – Estudos observacionais prospectivos incluídos na revisão.

MOZZATI, ARATA, GALLESIO (2013)	Comparar dois protocolos de extração dentária em pacientes tratados com bisfosfonato oral.	Oral (alendronato), com o mínimo de 24 meses de uso.	700, sendo que 1480 dentes foram extraídos.	Instrução de higiene profissional para todos os pacientes uma semana antes do procedimento. Início do uso de antibiótico na noite anterior a da intervenção*****. Protocolo A: fechamento em primeira intenção, Protocolo B: alvéolos preenchidos com esponja gelatinosa hemostática absorvível para permitir a cicatrização da ferida em segunda intenção.	12-72 meses.	Nenhum paciente desenvolveu BRONJ.
---------------------------------	--	--	---	---	--------------	------------------------------------

* 7 dias de uso de antibiótico oral: 1g amoxicilina com ácido clavulânico 3 vezes ao dia + 500 mg metronidazol 3 vezes ao dia por 3 dias. 1g amoxicilina com ácido clavulânico 2 vezes ao dia + 500 mg metronidazol 2 vezes ao dia por 4 dias. Pacientes alérgicos receberam 500mg de lincomicina 2 vezes ao dia por 7 dias.

** Início do uso de antibiótico 3 dias antes do procedimento (1g amoxicilina a cada 8 horas, ou antibiótico alternativo para pacientes alérgicos) e se estendeu por mais 17 dias.

*** Amoxicilina mais ácido clavulânico 1g a cada 12 horas, 2 dias antes da intervenção e por mais 5 dias após a intervenção.

**** O uso de antibiótico iniciou-se na noite anterior à cirurgia – amoxicilina/clavulanato de potássio 1g (a cada 8 horas por 6 dias) ou eritromicina (600 mg a cada 8 horas durante 6 dias) para pacientes alérgicos.

***** O uso de antibiótico iniciou-se na noite anterior à cirurgia – amoxicilina/clavulanato de potássio 1g (a cada 12 horas por 6 dias) ou eritromicina (600 mg a cada 8 horas durante 6 dias) para pacientes alérgicos.

Fonte: Do Autor, 2013.

5 DISCUSSÃO

5.1 PREVENÇÃO

A prevenção da BRONJ deve ser iniciada anteriormente ao tratamento com bisfosfonatos. Uma abordagem mais invasiva, com extração dos elementos irrecuperáveis e dos que apresentem dúvidas quanto ao seu prognóstico, deve ser tomada. Deve-se proceder todos os procedimentos odontológicos invasivos e manter uma boa saúde bucal, objetivando evitar futuros processos infecciosos e/ou necessidade de cirurgias dento-alveolares (LODI et al., 2010; RUGGIERO et al., 2009).

O objetivo do tratamento para este grupo de pacientes é o de minimizar o risco de desenvolver BRONJ. Portanto, se as condições sistêmicas permitirem, o início do tratamento com bisfosfonatos deve ser adiado até que a saúde bucal tenha sido otimizada. Esta decisão deve ser tomada em conjunto com o médico responsável pelo tratamento, o cirurgião-dentista e outros profissionais envolvidos no cuidado do paciente (RUGGIERO et al., 2009).

Pacientes que irão iniciar tratamento com bisfosfonatos endovenoso não devem ser considerados candidatos à instalação de implantes dentários. Dentes impactados, cobertos completamente por tecido mole ou tecido ósseo, não devem ser removidos. No entanto, quando apresentam comunicação com o ambiente bucal o devem, e um período de um mês para a cicatrização óssea deve ser aguardado. Tórus mandibulares pequenos não precisam ser removidos. Entretanto, para tórus mandibulares grandes e multilobulados e tórus palatino localizado em linha média, recobertos por mucosa fina, é recomendada a remoção um mês antes do início da terapia com bisfosfonatos (MARX et al., 2005).

Se o paciente necessitar de procedimentos odontológicos invasivos, como extração de dentes, cirurgia periodontal ou tratamento endodôntico, o início da terapia com bisfosfonatos deve ser adiado em um mês, para que haja tempo suficiente para a cicatrização completa das feridas. Uma vez que a terapia com bisfosfonatos se inicie, um programa de vigilância é recomendado (MARX et al., 2005).

5.2 PACIENTES EM USO DE BISFOSFONATOS ORAIS

Pacientes que estão em uso de bisfosfonatos orais também estão em risco de desenvolver BRONJ, mas em um grau muito menor do que observado naqueles tratados com bisfosfonatos endovenosos. Cirurgia dento-alveolar eletiva não parece ser contraindicada neste grupo, mas recomenda-se que os pacientes devam ser devidamente informados do pequeno risco de comprometido da cicatrização óssea (RUGGIERO et al., 2009).

Profilaxia, controle de cárie e odontologia restauradora conservadora são fundamentais para manter funcionalmente dentes hígidos. Este nível de cuidado deve ser mantido indefinidamente. Pacientes com próteses totais ou parciais devem ser examinados nas áreas de trauma de mucosa, especialmente ao longo da região da flange lingual. É essencial que estes pacientes sejam instruídos sobre a importância da higiene bucal e avaliações odontológicas regulares e devem ser especificamente instruídos a relatar qualquer dor, edema/aumento de volume, ou exposição óssea (RUGGIERO et al., 2009).

O risco de desenvolver BRONJ está associado com o aumento da duração do tratamento com bisfosfonatos orais. Não é comum o desenvolvimento de BRONJ espontaneamente ou após um procedimento cirúrgico antes de um período de três anos de uso do medicamento (RUGGIERO et al., 2009). No entanto, existem relatos de casos de BRONJ após seis e nove meses de uso de residronato oral e após 24 meses de uso de alendronato oral (NOMURA et al., 2013).

Para os indivíduos que utilizam bisfosfonato oral por menos de três anos e não têm fatores de risco clínicos, nenhuma alteração ou atraso na cirurgia programada é necessária. Isto inclui todos e quaisquer procedimentos comuns para cirurgias buco-maxilo-faciais, periodontistas e outros cirurgiões-dentistas. Sugere-se que, se implantes dentários forem instalados, o paciente deve estar ciente em relação à possível falha na osseointegração e osteonecrose dos maxilares (RUGGIERO et al., 2009).

A literatura é controversa em relação aos riscos da instalação de implantes dentários em usuários de bisfosfonatos orais. A redução do *turn-over* ósseo poderia interferir na osseointegração de implantes e tornar o paciente mais sujeito a osteonecrose ou falha na osseointegração (KASAI; POGREL; HOSSAINI, 2009). Entretanto, o estudo de Jeffcoat (2006) mostrou não haver diferença significativa entre os grupos teste e controle no que diz respeito a osseointegração e ocorrência de BRONJ

após a instalação de implantes em pacientes em uso de alendronato (oral) por um período de 3 anos. Deve-se considerar que o *follow-up* do estudo para esse tipo de paciente em potencial risco deve ser maior do que 3 anos, como foi adotado no mesmo.

Para aqueles pacientes que utilizam bisfosfonato oral por mais de três anos, ou por menos de três anos, mas que fazem uso concomitante de corticosteroides, a AAOMS recomenda que o fornecedor da prescrição deve ser contatado para considerar a interrupção do uso do medicamento (“*drug holiday*”) por pelo menos 3 meses antes da cirurgia bucal, se as condições sistêmicas o permitirem, deve ser reiniciado apenas quando ocorrer a cicatrização óssea. Estas estratégias foram determinadas a partir da opinião de especialistas com experiência clínica significativa e pela hipótese de que o tratamento concomitante com corticosteroides pode aumentar o risco de desenvolver BRONJ, e que a descontinuação do uso dos fármacos pode diminuir este risco (RUGGIERO et al., 2009). Entretanto, os efeitos dos bisfosfonatos são cumulativos sobre os tecidos, sendo que um maior tempo da terapia oferece maior risco de desenvolvimento da doença.

O uso de marcadores de níveis de remodelação óssea, em conjunto com o “*drug holiday*”, tem sido relatado como uma ferramenta adicional para orientar as decisões de tratamento em pacientes expostos a bisfosfonatos orais. Porém, pesquisas adicionais são necessárias antes que possa ser considerada uma ferramenta de avaliação de risco válida (RUGGIERO et al., 2009). O exame *C-terminal telopeptide* (CTX), um marcador bioquímico do metabolismo ósseo, é utilizado para mensurar o nível de reabsorção óssea dos pacientes. Valores baixos de CTX indicam excesso da supressão da atividade osteoclástica, enquanto valores acima dos normais indicam um aumento no processo de reabsorção. Marx, Cillo e Ulloa (2007) propuseram o uso deste artifício como preditor do desenvolvimento de BRONJ, sendo que os valores obtidos nas análises permitiriam a estratificação do risco relativo. Valores inferiores a 100 pg/mL representam risco elevado, valores entre 100 pg/ml e 150 pg/mL representam risco moderado e valores acima de 150 pg/mL representaam risco mínimo. Os valores normais são geralmente acima de 300 pg/mL, estando mais comumente entre 400 pg/ml a 550 pg/mL em pacientes que não tomam bisfosfonatos.

Foi observado que os valores aumentaram entre 25,9 pg/ml a 26,4 pg/mL para cada mês após a suspensão do uso de bisfosfonato oral (*drug holiday*), quando um novo exame CTX foi realizado, sugerindo assim uma recuperação da remodelação

óssea. Isso poderia orientar a respeito de quando procedimentos cirúrgicos orais deveriam ser realizados com o mínimo de risco (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Em casos em que o prescritor não autorizar a suspensão do medicamento, a equipe deve considerar os riscos e benefícios para o paciente. Cirurgias eletivas (como instalação de implantes, extrações dentárias, cirurgias periodontais e apicetomias) devem ser realizadas com cautela/sob aviso. Se procedimentos de urgência forem necessários, como a remoção de dentes com abscesso ou com mobilidade intensa, incisão e drenagem de abscessos, ou cirurgia para periodontite aguda grave, devem ser realizados com o consentimento informado do paciente e a aceitação de um maior risco de desenvolver osteonecrose (MARX; CILLO; ULLOA, 2007; RUGGIERO et al., 2009).

Os efeitos antiangiogênicos do fármaco sobre os tecidos moles não são mensurados neste teste, os quais contribuem para o desenvolvimento da doença. Portanto, o teste CTX não é um teste preditivo para o desenvolvimento de BRONJ, mas pode, sim, ser utilizado para orientar decisões cirúrgicas e avaliar e reduzir riscos (KUNCHUR et al., 2009).

Entretanto, existem situações clínicas em que intervenções cirúrgicas nesses pacientes não podem ser evitadas. Se uma extração é inevitável, deve ser realizada com um mínimo de dano ou exposição óssea. Mozzati, Arata e Gallesio (2013), em ensaio clínico, adotaram dois protocolos cirúrgicos distintos, e ambos foram eficientes (100% de sucesso), sem qualquer ocorrência de BRONJ. O critério de inclusão previa que todos os pacientes deveriam ter utilizado bisfosfonato oral por um período mínimo de 24 meses, e muitos desses pacientes utilizavam esteroides concomitantes ou eram tabagistas, o que caracteriza pacientes com risco elevado para o desenvolvimento de BRONJ, segundo a AAOMS. A abordagem cirúrgica adotada no estudo foi baseada no uso de antibióticos e abordagem cirúrgica conservadora. Apesar da antibioticoterapia ajudar no processo de cura, nenhum consenso ainda foi alcançado atualmente ao associar bactérias orais conclusivamente com a etiopatogenia da BRONJ. Como os dois protocolos utilizados no estudo foram eficientes, os autores sugerem a adoção do protocolo B (preenchimento dos alvéolos com esponja gelatinosa hemostática absorvível), por ser mais atraumático e confortável para os pacientes em relação ao protocolo A (fechamento da ferida em primeira intenção), uma vez que o trauma é limitado tanto para os tecidos duros e moles. Esta abordagem pode ser adotada para o tratamento de todos os doentes tratados com bisfosfonatos orais, pois pode reduzir o

tempo de cicatrização e é uma técnica de fácil utilização, associada a uma boa relação custo-benefício (MOZZATI; ARATA; GALLESIO, 2013).

5.3 PACIENTES EM USO DE BISFOSFONATOS ENDOVENOSOS

Para pacientes assintomáticos, em uso de bisfosfonatos endovenosos, a AAOMS recomenda que dentes não restauráveis podem ser tratados pela remoção da coroa e tratamento endodôntico das raízes restantes. Entretanto, abscessos periodontais e dentários expõem os pacientes a um risco de desenvolver BRONJ semelhante ao das extrações, isto é, ambas as condições aumentam a possibilidade de ocorrência em 7 vezes (RUGGIERO et al., 2009). Muitos dos casos relatados como "espontâneos" podem ter se iniciado por infecções locais. Portanto, uma contraindicação absoluta para a extração dentária em pacientes em uso de bisfosfonatos endovenosos pode não ser a melhor abordagem, pois os tratamentos endodôntico e periodontal realizados para resolver a infecção local podem ser demorados e ineficazes em indivíduos com doenças graves ou que estão passando por terapia oncológica imunossupressora (LODI et al., 2010). A partir destas considerações, a extração dentária passou a ser considerada como meio terapêutico para a resolução de processos infecciosos, sendo que alguns cuidados especiais devem ser levados em consideração no ato cirúrgico, quando este for indicado, com o objetivo de evitar desfechos clínicos indesejáveis.

Dentre os cuidados adotados, muitos autores adotaram o controle da infecção bucal como cuidado para este grupo de pacientes. Para isso, dentre as medidas adotadas visando a minimização da carga bacteriana oral, se procederam: deplacagem profissional prévia à cirurgia, intrusão de higiene oral e adoção de controle químico (bochecho com clorexidina, iodopovidona, limpeza com gaze impregnada com peróxido de hidrogênio), uso de antibiótico sistêmico, fechamento dos tecidos moles em primeira intenção e uso de clorexidina gel (LODI et al., 2010; SAIA et al., 2010; FERLITO; PUZZO; LIARDO, 2011; MOZZATI; ARATA; GALLESIO, 2012; 2013; SCOLETTA et al., 2011; 2013).

Embora os esquemas de administração de antibióticos sejam distintos, a proposição da sua adesão é baseada na eliminação do componente microbiológico para o não desenvolvimento de BRONJ (LODI et al., 2010; SAIA et al., 2010; FERLITO; PUZZO; LIARDO, 2011; MOZZATI; ARATA; GALLESIO, 2012; 2013; SCOLETTA et al., 2011; 2013). A maioria dos microrganismos isolados a partir de pacientes BRONJ

são sensíveis ao grupo das penicilinas, que podem proteger contra um largo espectro de agentes microbianos, incluindo *Actinomyces* (SAIA et al., 2010).

Além disso, a redução da contaminação bacteriana do osso alveolar, por meio de uma vedamento completo da mucosa da cavidade, por meio da extração dentária cirúrgica e fechamento da ferida em primeira intenção, foi efetiva, uma vez que a incidência de BRONJ nos ensaios clínicos foi baixa, quando comparada com dados epidemiológicos da incidência após procedimentos dento-alveolares onde não foram adotados protocolos controlados.

Os estudos de Saia e colaboradores (2010), Lodi e colaboradores (2010) e Ferlito, Puzzo e Liardo (2011) avaliaram a eficácia da extração dentária cirúrgica como fator de proteção para o desenvolvimento de BRONJ. Exodontias simples deixam o alvéolo expostos aos microrganismos bucais, o que pode favorecer a infecção óssea e o desenvolvimento de BRONJ. A adoção da extração cirúrgica torna possível a realização de cirurgias nesses pacientes em nível ambulatorial, com um percentual de sucesso elevado. No estudo de Saia e colaboradores (2010), a administração de bisfosfonatos foi interrompida um mês após a extração dentária, com o objetivo de reduzir a sua acumulação nos alvéolos, uma vez que tendem a se acumular nos locais de remodelação óssea ativa.

Alguns estudos utilizaram como protocolo o preenchimento dos alvéolos pós-extração com PRGF. PRGF consiste em uma preparação 100% autóloga, que, após ativação, liberam fatores de crescimento e proteínas terapeuticamente ativas que nas fases iniciais de cicatrização, promovem hemostasia e protegem o alvéolo nos estágios iniciais, promovendo a epitelização e, possivelmente, aceleram o reparo ósseo. A rápida epitelização é iniciada por potentes mitógenos (fator de crescimento do endotélio vascular e fator de crescimento derivado de plaquetas), protegem o alvéolo nos estágios precoces de cicatrização e reduz o risco de infecção e ocorrência de BRONJ (SCOLLETA et al., 2011; 2013). Estes benefícios indicam que a utilização de compostos ricos em plaquetas podem ser úteis, especialmente nesses casos, em que há necessidade de se estimular o processo de cicatrização (MOZZATI; ARATA; GALLESIO, 2012). Scolleta e colaboradores (2011; 2013) inicialmente propuseram, como protocolo, a realização de retalho de espessura parcial prévio à extração e ao preenchimento dos alvéolos. Posteriormente, os autores modificaram o protocolo, abolindo essa fase, com o objetivo de utilizar um protocolo mais simples e rápido, o qual alcançou melhores resultados. No estudo, o tempo médio a partir da realização da

cirurgia até a evidência clínica de BRONJ, foi de 4 meses, o que mostra o quanto é importante o acompanhamento do paciente por um longo prazo. Além disso, nenhum dos pacientes desenvolveu sinais radiográficos de BRONJ sem haver evidência clínica.

Mozzati, Arata e Gallesio (2012) realizaram um ensaio clínico em que avaliaram a eficácia do PRGF como fator protetor para o desenvolvimento de BRONJ em extrações cirúrgicas, em pacientes usuários de bisfosfonatos endovenosos. Após a exodontia, no grupo controle, se procedeu o fechamento da ferida em primeira intenção, enquanto, no grupo teste, foi inserido plasma rico em fatores de crescimento no alvéolo e uma membrana de plasma pobre em plaquetas entre o tecido ósseo e o retalho, para promover a cicatrização. Nenhum caso de BRONJ se desenvolveu no grupo teste, enquanto cinco casos se desenvolveram no grupo controle, indicando que a utilização de PRGF é eficaz na prevenção de BRONJ.

Muitos dos outros estudos foram realizados sem grupo controle. Os autores atribuem isso a questões éticas, uma vez que o protocolo adotado estava demonstrando ser extremamente efetivo. A adoção de protocolos que induziriam um maior desenvolvimento de doença (como a extração simples) seria considerado antiético, apesar do nível de evidência ser mais baixo na hierarquia de evidência, quando não há grupo controle no estudo (LODI et al., 2010).

A eficácia do PRGF ainda não está totalmente estabelecida e a sua utilização nesta população de doentes é apenas experimental (SCOLLETA et al., 2011).

Regev, Lustmann e Nashef (2008) propuseram a técnica de extração atraumática utilizando elásticos ortodônticos como alternativa terapêutica de extração dentária em pacientes com alto risco de desenvolver BRONJ. A técnica se mostrou efetiva (100% de sucesso), podendo ser considerada uma possível opção de abordagem. Entretanto, essa técnica apresenta sérias limitações, uma vez que, em dentes semi-retidos ou cobertos parcialmente por tecido mole, não podem receber esse tratamento; molares superiores apresentam dificuldade técnica na sua execução, entre outros. Além disso, esse estudo clínico é único e possui um número de amostra reduzido (10 pacientes).

Procedimentos eletivos que envolvam diretamente injúria ao tecido ósseo devem ser protelados. A instalação de implantes dentários devem ser evitados nos pacientes oncológicos expostos aos bisfosfonatos mais potentes, em um esquema de dosagem frequente (RUGGIERO et al., 2009).

6 CONCLUSÃO

A BRONJ é o resultado de uma interação complexa de diversos fatores causais. Os bisfosfonatos agem de diversas formas nos tecidos, tendo ação citotóxica sobre os tecidos moles, a angiogênese e o metabolismo ósseo. A necessidade de execução de cirurgias dento-alveolares apresenta-se como um grande fator de risco para o desenvolvimento de BRONJ. Entretanto, existem medidas preventivas que, quando adotadas, minimizam o risco de desenvolver a doença, como a adequação da cavidade bucal previamente ao tratamento com bisfosfonatos ou previamente a procedimentos cirúrgicos dento-alveolares, em pacientes em uso da medicação. Procedimentos eletivos devem ser evitados nesses pacientes. Quando necessários, devem ser acompanhados pelo uso de antibióticos sistêmicos, antissépticos bucais e cuidados específicos com a ferida operatória, como o fechamento em primeira intenção, que visa evitar a exposição do osso alveolar à microbiota bucal ou preenchimento dos alvéolos com plasma rico em fatores de crescimento.

REFERÊNCIAS

- AGRILLO, A. et al. Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonates. **The Journal of craniofacial surgery**, Burlington, v. 18, no. 5, p. 1068-1070, Sep. 2007.
- ARAGÃO, A. L. A.; SILVA, I. N. Uso de bifosfonatos em crianças e adolescentes. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 7, p. 218-225, 2007.
- ARCE, K. et al. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 67, p. 75-84, May 2009.
- BADEL, T. et al. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. **Collegium antropologicum**, Zagreb, v. 37, no. 2, p. 645-651, 2013.
- BARRIOS GONZÁLEZ, E.; GARCÍA NIETO, V. Uso de bisfosfonatos en la infancia. **Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría**, v. 29, n. 2, p. 7-12, Maio/Ago. 2005.
- BENINATI, F.; PRUNETI, R.; FICARRA, G.; Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (Bronj). **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 18, no. 5, p. 752-758, Sep. 2013.
- BONACINA, R. et al. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. **Journal - Canadian Dental Association**, Ottawa, v. 77, p. 1-7, 2011.
- BOONYAPAKORN, T. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. **Oral Oncology**, Oxford, v. 44, no. 9, p. 857-869, Sep. 2008.
- BROWN, J. J.; RAMALINGAM, L.; ZACHARIN, M. R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 68, p. 863-867, Jan. 2008.
- CASO, J. A. A. et al. Osteonecrosis maxilar asociada a bisfosfonatos e infeccion por Actinomyces. **Medicina Clinica**, Barcelona, v. 139, no. 15, p. 676-680, 2012.
- CRISTOU, J.; JOHNSON, A. R.; HODGSON, T. A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its relevance to children – a review. **International Journal of Paediatric Dentistry**, Oxford, v. 23, no. 5, p. 330-337, Sep., 2013.
- DIDDEN, K. et al. Avascular necrosis of the proximal carpal row of the wrist. A possible complication of bisphosphonate administration. **Chirurgie de la main**, Paris, v. 31, p. 355-357, 2012.
- DINIZ-FREITAS, M. et al. Criteria for the prescription of oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in a series of women referred for tooth extraction. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, Valencia, v. 17, n. 4, p. 601-604, 2012.

DRAKE, M. T.; CLARKE, B. L.; KHOSLA, L. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 83, no. 9, p. 1032-1045, Sep. 2008.

FERLITO, S.; PUZZO, S.; LIARDO, C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 69, no. 6, p. e1-e4, 2011.

FLEISCH, H. Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Research**. London, v. 4, no. 1, p. 30-34, 2002.

FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 19, no. 1, p. 80-100, 2006.

GODINHO, M. et al. Torus palatinus osteonecrosis related to bisphosphonate: a case report. **Cases Reports in Dermatology**, Basel, v. 5, no. 1, p. 120-125, Apr. 2013.

HELLSTEIN, J. W.; MAREK, C. L.; Bisphosphonate osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw): is this phossy jaw of the 21st century?. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 63, p. 682-689, 2005.

HILL, A. B. The environment and disease: association or causation? **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, London, v. 58, p. 295-300, May 1965.

JEFFCOAT, M. K. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. **The International journal of oral & maxillofacial implants**, Lombard, v. 21, no. 3, p. 349-353, 2006.

KASAI, T.; POGREL, M. A.; HOSSAINI, M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. **Journal of the California Dental Association**, Sacramento, v. 31, no. 1, p. 39-42, Jan. 2009.

KYRGIDIS, A. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, New York, v. 26, no. 28, p. 4634-4638, Oct. 2008.

KUNCHUR, R. 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**, Philadelphia, v. 67, no. 6, p. 1167-1173, June 2009.

LANDESBERG, R. et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 66, no. 5, p. 830-847, May 2008.

LEE, C. Y.; SUZUKI, J. B. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. **Implant Dentistry**, Baltimore, v. 19, no. 1, p. 29-38, Feb. 2010.

LO, J. et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 68, p. 243-253, 2010.

LODI, G. et al. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 68, no. 1, p. 107-110, Jan. 2010.

LONGO, R.; CASTELLANA, M. A.; GASPARINI, G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and left thumb. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 27, no. 35, p. 242-243, Dec. 2009.

MAAHS, M. A. P. et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis. **Revista Odonto Ciência**, Porto Alegre, v. 24, no. 4, p. 337-344, May 2009.

MARTINS, G. L. et al. Mandibular avascular osteonecrosis caused by bisphosphonate – a case report and brief review. **Revista Odonto Ciência**, Porto Alegre, v. 24, no. 4, p. 435-438, July 2009.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 61, no. 9, p. 1115-1118, 2003.

MARX, R. E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 63, p. 1567-1575, 2005.

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

MARX, R. E. Uncovering the cause of “phossy jaw” circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 66, p. 2356-2363, 2008.

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**, Copenhagen, v. 41, p. 283–289, 2011.

MCLEOD, N. M. H.; BRENNAN, P. A.; RUGGIERO, S. L. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review, **The Surgeon**, Edinburgh, v. 10, no. 1, p. 36-42, Feb. 2012.

MOHER, D. et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. **Lancet**, London, v. 354, p. 1896-1900, Nov. 1999.

MOZZATI, M.; ARATA V.; GALLESIO, G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. **Oral Oncology**, Oxford, v. 48, no. 9, p. 817-821, Sep. 2012.

MOZZATI, M.; ARATA, V.; GALLESIO, G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. **Osteoporosis international**: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, London, v. 24, no. 5, p. 1707-1712, May, 2013.

NOMURA, T. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) in Japanese population: a case series of 13 patients at our clinic. **The Bulletin of Tokyo Dental College**, Tokyo, v. 54, no. 2, p. 117-125, 2013.

NETO, N. C. et al. Is rheumatoid arthritis a risk factor for oral bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws? **Medical Hypotheses**, New York, v. 77, p. 905-911, 2011.

PATEL, V. et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw—a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, London, v. 49, p. 251–257, 2010.

POLIZZOTTO, M. N.; COUSINS, V.; SCHWARER, A. P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 132, no. 1, p. 114, Jan. 2006.

REGEV, E.; LUSTMANN, J.; NASHEF, R. Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 66, no. 6, p. 1157-1161, June 2008.

REID, I. R.; CORNISH, J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. **Nature reviews. Rheumatology**, New York, v. 8, p. 90–96, Feb. 2012.

RINCÓN, I. H. et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 12, p. 267-271, 2007.

ROGERS, M. J. et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Cancer**, New York, no. 88, p. 2961-2978, 2000.

RUGGIERO, S. 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**, Philadelphia, v. 67, no. 12, p. 2698-2709, 2009.

SAAD, F. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. **Annals of oncology**, London, v. 23, no. 5, p. 1341-1347, May 2012.

SALZMAN, R. et al. Osteonecrosis of the external auditory canal associated with oral bisphosphonate therapy: case report and literature review. **Otology & Neurotology**, Hagerstown, v. 34, p. 209-213, 2013.

SAIA, G. et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia , v. 68, no. 4, p. 797-804, Apr. 2010.

SCOLETTA et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia , v. 69, no. 2, p. 456-462, Feb. 2011.

SCOLETTA, M. et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 71, no. 6, p. 994-999, June, 2013.

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**, London, v. 5, no.1, p. 1-8, Jan. 2013.

WANG, J.; GOODGER, N. M.; POGREL, M. A. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 61, no. 9, p. 1104-1107, Sep. 2003.

WEHRHAN, F. et al. Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, Saint Louis, v. 112, no. 2, p. 216-221, Aug. 2011.

YAMAZAKI, T. et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Copenhagen, v. 41, no. 11, p. 1397-1403, Nov. 2012.

YIP, J. K. et al. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 39, no. 4, p. 408-414, Feb. 2012.