

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

GUILHERME CASARA DA SILVA FRAGA

MANEJO DE PACIENTES USUÁRIOS DE BISFOSFONATOS NAS CIRURGIAS
DENTOALVEOLARES: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Porto Alegre
2015

GUILHERME CASARA DA SILVA FRAGA

MANEJO DE PACIENTES USUÁRIOS DE BISFOSFONATOS NAS CIRURGIAS
DENTOALVEOLARES: 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

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Fraga, Guilherme Casara da Silva

Manejo de pacientes usuários de bisfosfonatos nas cirurgias dentoalveolares: revisão sistemática da literatura / Guilherme Casara da Silva Fraga. -- 2015.

42 f.

Orientador: Marcel Fasolo de Paris.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Cirurgia. 2. Dentoalveolar. 3. Bisfosfonatos. 4. Osteonecrose. 5. BRONJ. I. de Paris, Marcel Fasolo, orient. II. Título.

RESUMO

FRAGA, Guilherme Casara da Silva. **Manejo de pacientes usuários de bisfosfonatos nas cirurgias dentoalveolares:** revisão sistemática da literatura. 2015. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

Este trabalho apresenta uma revisão sistemática da literatura utilizando-se as bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs de estudos clínicos e prospectivos avaliando protocolos de manejo adotados na prevenção de osteonecrose dos maxilares relacionada com o uso de bisfosfonatos (BRONJ). Após a análise dos títulos, resumos, leitura na íntegra dos estudos e enquadramento nos critérios de inclusão, foram selecionados doze estudos prospectivos. Nos estudos selecionados, foram realizadas intervenções cirúrgicas dentoalveolares, de nível ambulatorial, em pacientes sob uso de bisfosfonatos e saudáveis, visando o desfecho de desenvolvimento ou não de BRONJ, utilizando-se diferentes protocolos cirúrgicos e medidas preventivas. Foram avaliados os seus desfechos, e, a partir disso, foi possível refletir sobre condutas preventivas para se adotar no manejo clínico e cirúrgico destes pacientes.

Palavras-chave: Cirurgia. Dentoalveolar. Bisfosfonatos. Osteonecrose. BRONJ.

ABSTRACT

FRAGA, Guilherme Casara da Silva. **Management of patients under use of bisphosphonates in dentoalveolar surgeries**: systematic review of the literature. 2015. 39 p. Final Paper (Graduation in Dentistry) – Faculdade de Odontologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

This paper presents a systematic review of the literature utilizing PubMed, SciELO and Lilacs data bases of clinical trials and prospective studies in patients to assess the protocol to be adopted for preventing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). After the analysis of titles, summaries, and full text of studies that matched the inclusion criteria, twelve prospective studies were selected. In the selected studies, dental surgeries were performed at outpatient level in patients under use of bisphosphonates and healthy patients, aiming for the outcome of development or not of BRONJ, utilizing different surgical techniques and preventive protocols. The outcomes were assessed and from them, we were able to critically form an opinion concerning the best preventive measures to adopt in the dentoalveolar surgical procedures for these patients.

Keywords: Surgery. Dentoalveolar. Bisphosphonates. Osteonecrosis. BRONJ.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estadiamento da doença e características clínicas	14
Quadro 2 – Estudos e motivos de exclusão após leitura na íntegra.....	20
Quadro 3 – Estudos prospectivos incluídos na revisão que utilizaram bisfosfonatos orais.....	23
Quadro 4 – Estudos prospectivos incluídos na revisão que utilizaram bisfosfonatos endovenosos.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1	BISFOSFONATOS.....	10
2.1.1	Farmacocinética	11
2.1.2	Mecanismo de Ação	11
2.2	OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE BISFOSFONATOS (BRONJ).....	12
2.2.1	Aspectos Históricos	12
2.2.2	Definição e Diagnóstico	13
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	15
3.2	PROBLEMA.....	15
3.3	CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS NESTA REVISÃO.....	15
3.3.1	Tipos de Estudos Participantes	15
3.3.2	Tipos de Intervenções	16
3.3.3	Tipos de Medidas de Desfecho	16
3.4	ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS.....	16
3.5	FILTROS A SEREM UTILIZADOS.....	17
3.6	BASE DE DADOS A SER REVISADA.....	17
3.7	IDIOMA.....	17
3.8	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	17
3.9	EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	18
4	RESULTADOS	19
5	DISCUSSÃO	30
5.1	PREVENÇÃO.....	30
5.2	PACIENTES EM USO DE BISFOSFONATOS ORAIS.....	31
5.3	PACIENTES EM USO DE BISFOSFONATOS ENDOVENOSOS.....	34
6	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39

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 e doenças não-malignas, como osteoporose e doença de Paget (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). Pode ocorrer após a realização de tratamentos periodontais, endodônticos, ou até mesmo pela utilização de próteses removíveis mal adaptadas. 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 está 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 (SHARMA et al., 2013; MAAHS et al., 2009).

Encontra um grande número de trabalhos experimentais, descrevendo os efeitos dos bisfosfonatos sobre o metabolismo ósseo, os tecidos moles e a angiogênese (ROGERS et al., 2000; FLEISCH, 1998; LANDESBURG et al., 2008; SHARMA et al., 2013).

Este trabalho tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, quais condutas ou medidas preventivas podem ser adotadas quando na necessidade da realização de uma cirurgia dentoalveolar em pacientes que estiveram, ou estão em uso, de bisfosfonatos, e refletir sobre o melhor protocolo a ser adotado. Como ponto de partida, será utilizado o trabalho já realizado intitulado “Cirurgias dento-alveolares em pacientes em uso de bisfosfonatos: revisão sistemática da literatura” de 2013, que buscou apenas a base de dados

PubMed. Deste modo, o presente trabalho visa expandir a base de dados de revisão, utilizando outras fontes (SciELO, Lilacs) além de atualizar a literatura utilizada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

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).

2.1 BISFOSFONATOS

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 potência 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 hipercalcemias 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).

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 (NETO et al., 2011).

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 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. Consequentemente, os tecidos moles estão expostos a estes compostos por curtos períodos, explicando seus efeitos específicos nos ossos e sua baixa toxicidade (FLEISCH, 1998).

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, 1998).

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, 1998).

2.1.2 Mecanismo de Ação

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 levam a uma perturbação do processo de reabsorção (MAAHS et al., 2009).

Em nível tecidual, a ação dos bisfosfonatos é a redução no *turn-over* ósseo (FLEISCH, 1998). Precocemente há diminuição da reabsorção, seguida de uma posterior redução na formação óssea (MAAHS et al., 2009). Após a administração inicial do fármaco, 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 hipótese para um aumento inicial é que poderia refletir uma estimulação da formação de osteoclastos para compensar a diminuição da sua atividade (FLEISCH, 1998).

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).

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). Isso explicaria a teoria de que a osteonecrose induzida por bisfosfonatos seja devido à falta de neovascularização do osso envolvido no processo cirúrgico.

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

O primeiro trabalho publicado relacionando o uso de bisfosfonatos à osteonecrose dos maxilares foi 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 dentoalveolares (PATEL et al., 2010; RUGGIERO et al., 2009; MARX et al., 2005; BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2013).

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). Esses trabalhadores inalavam vapores contendo fósforo amarelo instável de tanques aquecidos durante 10 a 15 horas por dia nas indústrias, e, posteriormente se apresentavam com dor, exposição do tecido ósseo da mandíbula e/ou maxila, sequestro ósseo e infecção associada a 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 acometido 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 a ausência de antibioticoterapia para conter a progressão da infecção (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 (MAAHS et al., 2009).

O diagnóstico de BRONJ é clínico, podendo ser auxiliado por exames de imagem e histopatológicos, mas eles não são indispensáveis. Porém, todos os requisitos clínicos precisam ser atendidos para o paciente ser diagnosticado com BRONJ (RUGIERRO et al., 2009). Estes requisitos foram definidos em 2007, pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) que estabeleceu os critérios para diagnóstico de BRONJ:

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

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 seqüestro ósseo (SHARMA et al., 2013; MAAHS 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 estabeleça condutas e comparação de resultados de tratamentos. Este sistema de estadiamento é o mais amplamente aceito e utilizado na maioria das publicações e orientações sobre BRONJ (MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012). Ver quadro a seguir.

Quadro 1 – 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 espessamento da parede do seio maxilar; Função neurossensorial 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 extra-oral. - Comunicação oro-antral ou oro-nasal. - 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.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Revisão Sistemática da Literatura.

3.2 PROBLEMA

Que medidas preventivas ao desenvolvimento de BRONJ poderiam ser adotadas frente à necessidade de realização de cirurgia dentoalveolar em pacientes que estiveram, 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 avaliarem os desfechos após a realização de cirurgias dentoalveolares, em pacientes que estiveram, ou estão, em uso de bisfosfonatos, sem histórico de BRONJ (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw).

- Critérios de Inclusão:

Estudos com pacientes adultos, que estiveram, ou estão, em uso de bisfosfonatos (oral ou endovenoso), submetidos a cirurgias dentoalveolares.

- 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.

3.3.2 Tipos de Intervenções

Estudos em que sejam 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 osseointegráveis.

3.3.3 Tipos de Medidas de Desfecho

A partir da avaliação inicial e da execução do procedimento cirúrgico proposto, os estudos devem verificar por avaliação clínica e exames de imagem, a condição de cicatrização alveolar e o possível desenvolvimento de BRONJ, segundo os critérios diagnósticos da AAOMS.

3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Para identificação dos estudos inclusos nesta revisão, ou considerados para inclusão, 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>); SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>) e Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org/>) e revisada adequadamente. As estratégias de busca utilizaram uma combinação de vocábulos previamente estabelecidos, como se segue abaixo:

PubMed:

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

SciELO:

(Bisphosphonate) AND (Tooth extraction) OR (Oral surgery) OR (Oral Surgical Procedure) OR (Dental Implants)

LILACS:

Para a base de dados Lilacs foi utilizado apenas o termo “Bisphosphonate” já que a restrição na ferramenta de busca avançada resultava em número reduzido de títulos.

3.5 FILTROS UTILIZADOS

Custom date range 2003/01/01 to 2015/10/31.

Species: Humans

3.6 BASE DE DADOS A SER REVISADA

PubMed, SciELO e Lilacs.

3.7 IDIOMA

Inglês.

3.8 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores examinaram e selecionaram de forma independente os títulos de todos os relatórios identificados por meio de busca eletrônica. Posteriormente, os resumos dos títulos considerados relevantes. Foram obtidos os relatórios completos dos estudos que pareciam 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 chegava a um consenso, era consultado um terceiro revisor. 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, quando necessário, era consultado um terceiro revisor.

Foram registrados 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:

PubMED *:

1. *Bisphosphonate/Tooth extraction* – 242 títulos
2. *Bisphosphonate/Oral surgery* – 814 títulos
3. *Bisphosphonate/Oral Surgical Procedure* – 387 títulos
4. *Bisphosphonate/Dental Implants* – 105 títulos

*As buscas no PubMED partiram da data final da última busca realizada por um dos autores (LFN), para evitar duplicatas, tendo sido realizada de 2013/09/30 a 2015/08/31. Nas bases de dados SciELO e Lilacs as buscas foram de 2003/01/01 a 2015/08/31.

SciELO:

1. (bisphosphonate) AND (Tooth extraction) OR (Oral surgery) OR (Oral Surgical Procedure) OR (Dental Implants)

47 títulos

Lilacs:

Para a base de dados Lilacs foi inicialmente feita a busca com os termos: "(bisphosphonate) AND (Tooth extraction) OR (Oral surgery) OR (Oral Surgical Procedure) OR (Dental Implants)" mas resultou em 2 títulos. Acabamos optando por utilizar apenas o termo "Bisphosphonate" já que a restrição na ferramenta de busca avançada resultava em número muito reduzido de títulos.

62 títulos

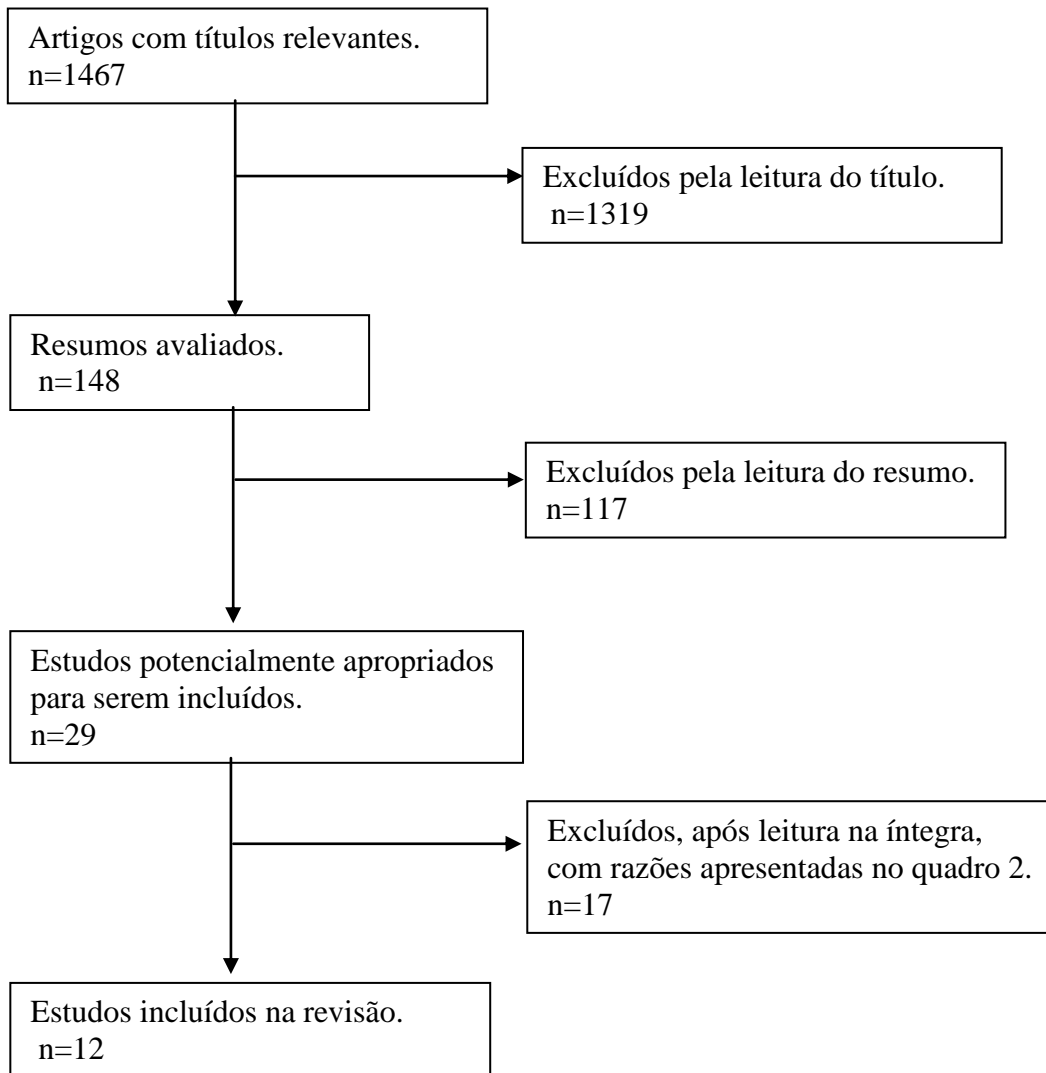
Após a análise de todos os 1467 títulos resultantes das buscas nas três bases de dados, obtiveram-se 148 resumos, que foram completamente lidos e avaliados. Destes, 29 estudos foram potencialmente escolhidos. Após a leitura dos artigos na íntegra, 17 foram excluídos. Os motivos de exclusão são apresentados no quadro 2. O fluxograma 1 mostra as etapas e os resultados obtidos na avaliação dos estudos.

Quadro 2 – Estudos e motivos de exclusão após leitura na íntegra

Autores e Ano	Motivo da Exclusão
AGRILLO et al., 2007	Escassez de informações do protocolo cirúrgico, pacientes com histórico de BRONJ.
BODEM et al., 2015	<i>Follow-up</i> menor que 4 meses
BONACINA et al., 2011	Não avaliou procedimentos cirúrgicos dentoalveolares 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 dentoalveolares.
HASEGAWA et al., 2012	Estudo retrospectivo.
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 restrito (8 semanas).
MIGLIORATI et al., 2013	Metodologia não preencheu os critérios estabelecidos. Não estabeleceu protocolo bem definido de tratamento ou prevenção de BRONJ.
PELAZ et al., 2014	Pacientes com histórico de BRONJ
ROTARU et al., 2015	Pacientes com histórico de BRONJ. Não focou no uso de bisfosfonatos.
SAAD et al., 2011	Não apresentou um protocolo cirúrgico definido. Sem foco no desenvolvimento de BRONJ após cirurgias dentoalveolares.
VESCOVI et al., 2013	Estudo retrospectivo
YIP et al., 2012	Estudo retrospectivo.
YAMAZAKI et al., 2012	Estudo retrospectivo.

Fonte: do autor 2015.

Fluxograma 1 – Estágios das buscas e motivos de exclusões dos artigos



Fonte: Modificado de MOHER et al., 1999.

Os doze 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 Odontogeriatrics 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), na Unidade de Cirurgia Oral, Departamento de Fisiopatologia Clínica, Lingotto Dental School, Turim, Itália (SCOLLETA et al., 2011; 2013), Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial e Cirurgia Plástica Facial da University of Leipzig, Alemanha (HEUFELDER; REMMERBA; HEMPRICH, 2014), em Clínica de Cirurgia Bucomaxilofacial privada (HUTCHENSON et al., 2014), e no Departamento de Estomatologia e Cirurgia Bucomaxilofacial do Hospital Geral da Universidade de Valencia, em Valencia, Espanha (SANCHIS et al. 2014).

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 + 5,8 anos; Mozzati, Arata e Gallesio (2012), com idades variando entre 44-83 anos; Scolleta e colaboradores (2011), 64,81 + 10,98 anos; Scolleta e colaboradores (2013), 65,82 + 8,82 anos; Mozzati, Arata e Gallesio (2013), 52-79 anos; Heufelder, Remmerbach e Hemprich (2014) 45 a 83 anos, média 66 anos para homem e 67 anos para mulheres; Hutchenson (2014) 26 a 99 anos, com médias de idade de 71 anos para grupo de bisfosfonato e 66 pro grupo controle; e Sanchis (2014) com média de 63,81 ± 11,4 anos. Os artigos que participaram deste estudo possuem diferentes características, as quais estão dispostas no quadro 3, a seguir.

Quadro 3 – Estudos prospectivos incluídos na revisão que utilizaram bisfosfonatos orais.

Autor	Objetivo	Tipo de BF utilizado e duração	Número de pacientes	Uso de ATB	Controle de placa pré-operatório	Controle de placa pós-operatório	Protocolo cirúrgico	Follow-up	Desfecho	% de BRONJ
JEFFCOAT (2006)	Avaliar a taxa de sucesso de implantes colocados em pacientes usuários de bisfosfonatos orais com pacientes não usuários de bisfosfonatos.	Bisfosfonato oral (alendronato ou residronato), média de 3 ± 0.1 anos	25 pacientes recebendo BF orais (102 implantes); 25 pacientes controle (108 implantes).	Não	Não	Não	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 utilizados 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 ($P > 0,95$).	0%
MOZZATI, ARATA, GALLESIO (2013)	Comparar dois protocolos de extração dentária em pacientes tratados com bisfosfonato	Bisfosfonato oral (alendronato), com o mínimo de 24 meses de	700, sendo que 1480 dentes foram extraídos.	Sim	Sim	Não	Instrução de higiene profissional para todos os pacientes uma semana antes do procedimento. Início do uso de antibiótico na noite anterior à da intervenção*****.	12-72 meses.	Nenhum paciente desenvolveu BRONJ.	0%

	oral.	uso.					Protocolo A: fechamento em primeira intenção, Protocolo B: alvéolos preenchidos com esponja gelatinosa hemostática absorvível para permitir a cicatrização da ferida em segunda intenção.			
HEUFELDER; REMMERBACH ; HEMPRICH. (2014)	Avaliar procedimentos de tratamento e estabelecer métodos cirúrgicos para prevenção de BRONJ em pacientes em risco devido a tratamento prévio ou atual com bisfosfonatos.	Bisfosfonato oral (mínimo 3 anos) ou ao menos 3 infusões endovenosas (Zoledronato).	68, sendo 205 dentes em um total de 112 sítios cirúrgicos. 4 ressecções radiculares e 2 cistectomias.	Sim	Não	Sim	Profilaxia antibiótica*****; anestesia local; Alisamento das superfícies ósseas com fresa cirúrgica; fechamento alveolar em primeira intenção com retalho muco-periostal vestibular; colutório com 1% peróxido e Kamillan (Pharma Wernigerode, Wernigerode, Germany), 3x ao dia. Remoção de sutura somente após 14 dias. Suspensão do uso de próteses removíveis por pelo menos 3 semanas pós-operatório.	1, 2, 4, e 12 semanas, e 6 e 12 meses.	97% (114 de 117) dos locais cirúrgicos cicatrizaram sem sinais de BRONJ. 89% (201 de 205) das exodontias, todas ressecções radiculares (4) e todas as cistectomias (3) não apresentaram BRONJ. BRONJ ocorreu em 3 pacientes que faziam uso de bisfosfonato IV após extração, todos localizados em mandíbula.	4,41%
HUTCHENSON et al. (2014)	Avaliar o desfecho em pacientes em uso de BF oral para tratamento de osteoporose que tiveram exodontias com desenvolvimento de BRONJ	Bisfosfonato oral para tratamento de osteoporose. (Alendronato em 59% dos casos, com	950 pacientes, 2461 exodontias. E um subgrupo de 96 pacientes	Sim	Não	Sim	Se níveis de CTX < 150 pg/mL de sangue paciente orientado a cessar provisoriamente o uso de BF ou tratamento endodôntico. Até níveis de CTX >150 pg/mL. Profilaxia ***** antibiótica. Exodontia simples com mínimo trauma. Alvéolo suturado por primeira intenção. Colutório de clorexidina	Até 8 semanas completa 8 semanas a 12 meses.	946 cicatrizaram sem BRONJ em 8 semanas. 4 pacientes desenvolveram BRONJ (apresentavam um CTX <150 pg/mL na ocasião da exodontia, >70 anos de idade, utilizavam alendronato e possuíam comorbidades médicas. Desses, 3 fizeram profilaxia antibiótica.	0,42%

	como fator avaliado. Utilizando um Coorte prospectivo e largo.	duração média de 4.36 anos e Risedron ato 3.79 anos).					10mL, 3x ao dia por 7 dias. Exodontias foram realizadas por 1 único cirurgião experiente. 618 pacientes (74%) receberam profilaxia antibiótica e 311 não. Exodontias foram realizadas somente em pacientes com níveis de CTX em jejum acima de 150 pg/mL de sangue.			
--	--	---	--	--	--	--	---	--	--	--

Quadro 4 – Estudos prospectivos incluídos na revisão que utilizaram bisfosfonatos endovenosos.

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)	Sim	Não	Não	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, após 6 meses.	5,5%
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.	Sim	Sim	Sim	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	Média de 229,5 dias (variação de 14 até 965 dias).	Nenhum caso de BRONJ foi observado.	0%

							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.			
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.	Não	Não	Não	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.	0%
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.	Sim	Não	Sim	Início do uso de antibiótico prévio à cirurgia***. O procedimento consistiu na realização de retalho mucoperiosteal, extração, remoção do osso alveolar (com instrumento piezoelétrico) e fechamento em primeira intenção. Instruiu-se para uso de colutório - clorexidina 0,2% ou iodopovidona 10%.	12 meses.	Nenhum paciente desenvolveu BRONJ.	
MOZZATI, ARATA,	Comparar os resultados	Endovenoso (ácido	176, resultando	Sim	Sim	Não	Instrução de higiene profissional para todos os	24-60 meses.	Nenhum caso BRONJ se desenvolveu no grupo teste,	1,8%

GALLESIO (2012)	após o uso ou não de plasma rico em fatores de crescimento em pacientes submetidos à exodontias em uso de BF endovenoso.	zoledrônio, 4 mg a cada 21 dias).	em 542 extrações (teste = 275; controle = 267).				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.		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.	Sim	Sim	Sim	Instrução de higiene bucal, e 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	Média de 13,06 meses. Variou de 4 a 24 meses.	5 pacientes desenvolveram BRONJ em 5 locais pós-extração (2,27%).	2,72%

							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.			
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.	Sim	Sim	Sim	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 à sutura. 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.	12 meses (incluídos no mínimo de 4 meses).	BRONJ se desenvolveu em uma paciente em 2 locais pós-extração (0,99%).	0,99%
SANCHIS et al. (2014)	Avaliar incidência de BRONJ	Bisfosfonatos endovenoso	36 pacientes (62	Sim	Não	Sim	Profilaxia antibiótica *****. Exodontias com menor trauma possível,	15 dias e 1, 2, 3 e 4	8 pacientes (23.5%) desenvolveram BRONJ. Nenhum achado significativo em relação a	23,5%

	Após exodontia que utilizaram ou utilizam BF endovenosos (Zometa, ácido zoledrônico).	11 (32.4%) por 7.5 meses e 23 por 22.3 meses mas suspenderam o uso por 5.6 meses em média.	extrações dentárias). 1 paciente morreu e 1 foi excluído por falha no comparecimento das avaliações de follow-up.				máxima preservação de tecidos moles, irrigação do sítio cirúrgico diversas vezes com solução de clorexidina 0.12% . Alisamento das margens ósseas. Sutura com fio 2-0 de seda na maioria dos casos (segunda intenção). Instrução de bochecho com clorexidina 0.12% 3 a 4 vezes ao dia em casa.	meses. Os casos que desenvolveram BRONJ foram acompanhados por 48 meses.	extrações suturadas vs não-suturadas. 3 pacientes apresentaram osteonecrose apesar de não apresentarem exposição óssea nos primeiros 2 meses.	
--	---	--	---	--	--	--	--	--	---	--

*** 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 três 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.**

******* Amoxicilina + Ácido Clavulânico (875 mg/125 mg) a cada 12 horas por 7 dias, iniciando 48 horas antes do procedimento, ou Clindamicina 600 mg a cada 8 horas em casos de paciente alérgico a penicilina.**

******* Amoxicilina 2g 1 hora antes do procedimento ou Clindamicina 600mg em pacientes alérgicos aos beta-lactâmicos.**

******* Amoxicilina + Ácido Clavulânico 875/125 mg a cada 8 horas iniciando 2 dias antes do procedimento e por 15 dias após, ou Clindamicina 300 mg a cada 6 horas em casos de alérgicos à penicilina**

Fonte: do autor, 2015.

5 DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática foram analisados 1467 títulos resultantes das buscas nas três bases de dados (PubMed, SciELO e Lilacs), sendo que obtiveram-se 148 resumos. Destes, 29 estudos foram potencialmente escolhidos e lidos na íntegra, sendo que 12 preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos para extração de dados. A revisão foi realizada utilizando a literatura científica a partir de 2003, quando ocorreu o primeiro relato de BRONJ, até o ano de 2015. O número menor que 10 pacientes para critério de exclusão de artigos foi estabelecido com o objetivo de eliminar os estudos do tipo “relatos de caso”. O *follow-up* mínimo de seis meses foi estabelecido com base no período de quatro a seis meses após os procedimentos cirúrgicos para o desenvolvimento de BRONJ, observado por Scolleta e colaboradores (2013). Devido ao tema ser relativamente recente, há certa escassez de dados, e, por isso, há necessidade de instituir-se um protocolo ou manejo preventivo para esta complicação. O trabalho de Sanchis e colaboradores (2014) foi mantido pelos autores mesmo que o protocolo de acompanhamento tenha sido de 4 meses, pois os casos de BRONJ foram avaliados por até 48 meses

5.1 PREVENÇÃO

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

O tratamento odontológico em pacientes usuários de bisfosfonatos deve, além de seu objetivo terapêutico, visar 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 estão parcialmente irrompidos o tratamento deve ser radical, 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 sejam removidos os focos infecciosos e para que haja tempo suficiente de ocorrer 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 menor do que observado naqueles tratados com bisfosfonatos endovenosos. Cirurgia dentoalveolar eletiva não parece ter contraindicação absoluta neste grupo, mas recomenda-se que os pacientes devam ser devidamente informados do risco de comprometimento da cicatrização óssea (RUGGIERO et al., 2009).

Profilaxia, controle da doença cárie e procedimentos restauradores conservadores são fundamentais para manter dentes em boas condições de função. 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 que não apresentam 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 cirurgões-dentistas. Sugere-se que, se implantes dentários forem instalados, o paciente deva 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 à osseointegração e ocorrência de BRONJ após a instalação de implantes em pacientes em uso de alendronato 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 três 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 deva 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. Devendo ser reiniciado apenas quando ocorrer a cicatrização óssea. Estas estratégias foram determinadas a partir da opinião de especialistas com experiência clínica significativa, 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 representam 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 fazem uso de 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 apenas orientar a respeito de quando procedimentos cirúrgicos orais deveriam ser realizados com o mínimo de risco (MARX; CILLO; ULLOA, 2007). Segundo Hutchenson e colaboradores (2014), em estudo de acompanhamento clínico de 946 pacientes submetidos a cirurgias dentoalveolares, apenas quatro pacientes desenvolveram BRONJ e apresentavam um CTX <150 pg/mL, sendo que três receberam as medidas profiláticas. Os demais pacientes do estudo somente foram submetidos a cirurgias quando os níveis de CTX estavam acima dos 150 pg/mL. 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).

Nos 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).

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 concomitantemente 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 de a antibioticoterapia ajudar no processo de cura, nenhum consenso ainda foi alcançado atualmente ao associar bactérias orais conclusivamente com a etiopatogenia da BRONJ (MOZZATI; ARATA; GALLESIO, 2013).

Todos os estudos, com exceção Hutchenson e colaboradores (2014), prosseguiram por ao menos cinco dias a partir da cirurgia com a terapia antibiótica, além da profilaxia antibiótica, cujo início variou de 1 hora até três dias antes do procedimento. O que parece consensual é que a profilaxia antibiótica deve ser realizada antes do procedimento. Além disso, a cirurgia deve ser minimamente traumática, com remoção de espículas e alisamento ósseo, e especialmente nenhum tecido ósseo deve ficar exposto ao meio bucal, sendo o fechamento em primeira intenção o método mais eleito (HUTCHENSON 2014; HEUFELDER; REMMERBACH; HEMPRICH, 2014; SANCHIS et al., 2014).

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 sete 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 à minimização da carga bacteriana bucal, se procederam: deplacagem profissional prévia à cirurgia, intrusão de higiene bucal 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, HEUFELDER et al. 2014; HUTCHENSON et al. 2014; SANCHIS et al. 2014). A maioria dos microrganismos isolados a partir de pacientes com BRONJ são sensíveis ao grupo das penicilinas, que podem proteger contra um largo espectro de agentes microbianos, incluindo *Actinomyces* (SAIA et al., 2010). 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).

No entanto, somente o cuidado antimicrobiano local, mesmo associado à profilaxia antibiótica, parece não ser suficiente para a prevenção de BRONJ em pacientes sob uso de bisfosfonatos endovenosos. Conforme estudo de Sanchis e colaboradores (2014), em que se realizaram exodontias com menor trauma possível em 36 pacientes que utilizavam Zometa (ácido zolendrônico) a pelo menos 7,5 meses, a profilaxia antibiótica associada a cuidado da ferida cirúrgica, suturada em segunda intenção, com irrigações de clorexidina 0,12% diversas vezes ao dia resultou em 23,5% (8 pacientes) com desenvolvimento do BRONJ. Isso indica uma necessidade de isolamento do tecido ósseo com o meio bucal, seja ele com sutura em primeira intenção ou com esponjas hemostáticas.

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 pode ser útil, 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 quatro meses, o que mostra o quanto é importante o acompanhamento do paciente por um longo prazo. Isso se repete no estudo de Sanchis e colaboradores (2014) em que três pacientes apresentaram osteonecrose apesar de não apresentarem exposição óssea nos primeiros dois meses. 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 eticamente inadequada, 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).

Ressalta-se que todos os estudos incluídos nesta revisão eram prospectivos. Sendo assim, os procedimentos cirúrgicos realizados nos mesmos deram-se em um ambiente controlado e os pacientes receberam cuidados específicos devido as suas condições. Estes fatores funcionam como um viés em relação as incidências de desenvolvimento de BRONJ. Menores incidências da doença é esperada nestes estudos em relação as medidas em condições não controladas. Mesmo havendo a ocorrência de percentuais, por vezes, baixo de BRONJ, os casos onde ela se desenvolve são graves e expõem o paciente a elevados riscos, com prognósticos incertos, podendo leva-los a importantes sequelas ou, até mesmo, ao óbito por sepse. Sendo assim, os autores consideram que procedimentos eletivos que envolvam diretamente injúria ao tecido ósseo devem ser realizados apenas quando há evidente indicação. Caso contrário, devem ser evitados e outras alternativas de tratamento instituídas. Ruggiero e colaboradores, (2009) relatam que a instalação de implantes dentários deve ser evitada nos pacientes expostos aos bisfosfonatos mais potentes.

6 CONCLUSÃO

A BRONJ é o resultado de uma interação complexa de diversos fatores causais. Os bisfosfonatos agem de múltiplas formas nos tecidos, tendo ação citotóxica sobre a angiogênese, o metabolismo ósseo e nos tecidos moles. A realização de cirurgias dentoalveolares apresenta-se como um significativo fator de risco para o desenvolvimento de BRONJ. A adequação da cavidade bucal previamente ao tratamento com bisfosfonatos apresenta-se como a alternativa ideal. Em pacientes que estiveram ou estão em uso da medicação, procedimentos eletivos que envolvam diretamente injúria ao tecido ósseo devem ser realizados apenas quando há evidente indicação. Quando a terapia cirúrgica for necessária, o controle da infecção da ferida operatória deve ser fator primordial. Para isso, deve-se proceder da seguinte forma: deplacagem profissional prévia à cirurgia; instrução de higiene bucal e adoção de controle químico bacteriano com bochechos; uso de digluconato de clorexidina gel 1% para controle da ferida cirúrgica; uso de antibiótico sistêmico; fechamento da ferida cirúrgica em primeira intenção, visando evitar a exposição do osso alveolar à microbiota bucal.

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, Sept. 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.
- BARRIOS GONZÁLEZ, E.; GARCÍA NIETO, V. Uso de bisfosfonatos en la infancia. **Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría**, Santa Cruz de Tenerife, v. 29, n. 2, p. 7-12, mayo/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, Sept. 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, Sept. 2008.
- 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, Sept. 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, Dec. 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, Sept. 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, June 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, Feb. 1998.
- 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, May 2005.

HEUFELDER, M. J. et al. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, New York, v.117, no. 06, p. 429-435, June 2014.

HILL, A. B. The environment and disease: association or causation? **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, London, v. 58, no. 05 p. 295-300, May 1965.

HUTCHENSON, A. et al. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 72, no. 08, p.1456-1462. Aug. 2014.

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, May 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, no. 02, p. 243-253, Feb. 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.

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, Sept. 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, Nov. 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, Dec. 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, Nov. 2008.
- 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, no. 9193, 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, Sept. 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**, Penrith, v. 77, no. 05 p. 905-911, Nov. 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**, Edinburgh, v. 49, no. 04, p. 251–257, June 2010.
- 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.

ROGERS, M. J. et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Cancer**, New York, v. 88, no. 12, p. 2961-2978, June 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, Dec. 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**, Dordrecht, v. 23, no. 5, p. 1341-1347, May 2012.

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.

SANCHIS, J. M. et al. Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. **Quintessence International**. Berlin. v. 45, no. 09, p. 769-777, Oct. 2014.

SCOLETTA, M. 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.

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, Apr. 2012.