

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

BRUNA SCHWEIG MALLMANN

AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE USO DE BIFOSFONATOS ORAIS E  
CONFIABILIDADE DO EXAME CTX PARA PREDIZER RISCO DE OSTEONECROSE  
DOS MAXILARES

Porto Alegre  
2015

BRUNA SCHWEIG MALLMANN

AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE USO DE BIFOSFONATOS ORAIS E  
CONFIABILIDADE DO EXAME CTX PARA PREDIZER RISCO DE OSTEONECROSE  
DOS MAXILARES

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. Angelo Luiz Freddo

Porto Alegre  
2015

## CIP - Catalogação na Publicação

Mallmann, Bruna Schweig

Avaliação da correlação entre uso de bifosfonatos orais e confiabilidade do exame CTX para predizer risco de osteonecrose dos maxilares / Bruna Schweig Mallmann. -- 2015.

49 f.

Orientador: Angelo Luiz Freddo.

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. Osteonecrose. 2. Difosfonato. 3. Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos. I. Freddo, Angelo Luiz, orient. II. Título.

Aos meus queridos e amados pais, dedico não somente este trabalho, mas também o grau de  
Cirurgiã-Dentista.

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por abençoar minha vida e me presentear com a realização deste sonho.

Aos meus pais, **Jaqueline** e **Mauricio**, por não medirem esforços para eu chegar até aqui. Mãe, obrigada por ser minha fortaleza. Pai, obrigada pela ternura. Agradeço por me mostrarem o melhor caminho para seguir, pelo apoio e incentivo e, acima de tudo, pelo amor. Vocês são o meu espelho e nada na minha vida faria sentido sem vocês. Meu amor por vocês é infinito.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Angelo Luiz Freddo**. Obrigada pela dedicação e paciência na construção deste trabalho.

## RESUMO

MALLMANN, Bruna Schweig. **Avaliação da correlação entre uso de bifosfonatos orais e confiabilidade do exame CTX para predizer risco de osteonecrose dos maxilares.** 2015. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

Os bifosfonatos orais representam uma classe medicamentosa, a qual é empregada para atuar no processo de remodelação do tecido ósseo em casos de doenças comuns na população, como osteoporose e osteopenia. Sua larga utilização ao longo do tempo preocupa, uma vez que torna seu principal efeito adverso mais prevalente, a osteonecrose dos maxilares (BRONJ). A precaução dos profissionais em relação à prevenção da BRONJ tem aumentado recentemente e, nesse sentido, sugere-se o uso de biomarcadores da remodelação óssea, como o *C-terminal telopeptide* (CTX), na tentativa de prever o risco de um usuário de bifosfonato oral desencadear BRONJ após algum procedimento dentoalveolar. Tendo em vista a ausência de consenso entre autores a respeito desse teste, o objetivo do trabalho é realizar uma revisão da literatura a fim de discutir a confiabilidade do exame CTX em predizer o risco de desenvolvimento de BRONJ em usuários de bifosfonatos orais. Posteriormente à análise da literatura, foi possível concluir que o teste CTX pode atuar como auxiliar do cirurgião-dentista na tomada de decisões clínicas. No entanto, ele não é considerado capaz de prever o aparecimento de BRONJ nesses pacientes.

Palavras-chave: Osteonecrose. Difosfonato. Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos. Bifosfonato.

## ABSTRACT

MALLMANN, Bruna Schweig. **Correlation between use of oral bisphosphonates and reliability of CTX test to predict risk of osteonecrosis of the jaw.** 2015. 49 f. Final Paper (Graduation in Dentistry) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

Oral bisphosphonates represent a drug class that act on bone remodeling process in cases of common diseases in the population, such as osteoporosis and osteopenia. Its wide use throughout a long period of time is concerning, since its main most prevalent side effect, osteonecrosis of the jaw (BRONJ). The concern of professionals regarding the prevention of BRONJ has increased recently and, in that sense, it is suggested to evaluate bone turnover biomarkers such as *C-terminal telopeptide* (CTX) in an attempt to predict the risk of patients in use of oral bisphosphonates to develop BRONJ after a dentoalveolar procedure. Given the lack of consensus among authors regarding this test, the aim of this study is to conduct a literature review in order to discuss the reliability of CTX examination in predicting the risk of developing BRONJ on patients in use of oral bisphosphonates. After the analysis of the literature, it concluded that the CTX test can act as an auxiliary tool for dentists be able to make clinical decisions. However, it is not considered to be able to predict the onset of BRONJ these patients.

Keywords: Osteonecrosis. Diphosphonates. Bisphosphonates-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonates.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Estrutura química do pirofosfato e dos bifosfonatos.....	16
Figura 2 – Esquema de mecanismo de ação dos bifosfonatos.....	18

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Características dos principais bifosfonatos.....	19
Tabela 2 – Estadiamento e estratégias de tratamento.....	26

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Prevalência de BRONJ e duração de bifosfonato.....	24
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
Bireme	Biblioteca Regional de Medicina
BRONJ	Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos ( <i>Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws</i> )
CTX	<i>C-terminal telopeptide</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
SciELO	Scientific Electronic Library Online

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
2.1	OBJETIVOS GERAIS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
4.1	BIFOSFONATOS .....	15
4.1.1	Estrutura química .....	15
4.1.2	Farmacocinética .....	17
4.1.3	Mecanismo de ação .....	17
4.1.4	Indicações terapêuticas .....	19
4.1.5	Efeitos adversos .....	20
4.2	OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE BIFOSFONATOS ( <i>BRONJ</i> ) .....	21
4.3	BIFOSFONATOS ORAIS .....	22
4.3.1	Bifosfonatos orais e osteonecrose dos maxilares .....	23
4.3.2	Cirurgias dentoalveolares e instalação de implantes dentários .....	27
4.4	EXAME <i>C-TERMINAL TELOPEPTIDE</i> (CTX) .....	29
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>43</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos representam uma classe de fármacos utilizada para diminuir a atividade osteoclástica e o *turnover* ósseo, conferindo uma maior densidade ao tecido ósseo (BELL; BELL, 2008). O primeiro relato da aplicação de bifosfonato na medicina data de 1969, quando foi utilizado em uma menina de 16 meses portadora de miosite ossificante progressiva (O'CONNELL; IKEAGWANI; KEARNS, 2012). Essas drogas são indicadas para o tratamento de distúrbios caracterizados pelo aumento da reabsorção óssea, como doença de Paget, hipercalcemia, metástases ósseas de neoplasias malignas, hiperparatireoidismo primário e secundário e osteoporose (MAAHS et al., 2011).

Os bifosfonatos administrados por via oral são indicados para tratamento de osteoporose e osteopenia mais comumente, além de outros distúrbios (RUGGIERO et al., 2009). Segundo Pazianas et al. (2007), eles são capazes de aumentar a densidade do tecido ósseo e diminuir o risco de fraturas por meio de seu mecanismo de ação. Sua utilização é considerada segura, no entanto seu uso prolongado deve ser considerado em relação a possíveis efeitos negativos na renovação óssea. Seu efeito inibitório sobre o osso pode inibir a remoção de lesões fisiológicas e aumentar a mineralização, portanto fragilizando o tecido ósseo.

Por outro lado, a utilização de bifosfonatos orais apresenta diversos efeitos adversos, como distúrbios gástricos e dor. No entanto, a consequência mais importante decorrente de seu emprego é a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato (BRONJ). Para Ruggiero, Fantasia, Carlson (2006), a osteonecrose pode acontecer de forma espontânea ou após cirurgia dentoalveolar mais frequentemente. Clinicamente, é possível apresentar dor, mobilidade dentária, edema, eritema, ulceração e exposição óssea.

Além de apresentar função antiosteoclástica, os bifosfonatos também revelam propriedades antiangiogênicas pela diminuição da circulação de fator de crescimento vascular endotelial. A cicatrização de uma ferida óssea aberta, como no caso de uma extração dentária, ocorre rapidamente e sem apresentar infecção, normalmente. Porém, quando o suprimento vascular dos maxilares está comprometido (pelo uso de bifosfonatos), qualquer injúria pode tornar esse sítio mais propenso a não cicatrizar (RUGGIERO et al., 2004). Ademais, os bifosfonatos podem desencadear efeitos citotóxicos aos tecidos moles.

A maioria dos pacientes com osteonecrose diagnosticada apresenta condições severas com o passar do tempo, para as quais tratamentos paliativos constituem a primeira escolha. Por isso, é muito importante desenvolver alternativas de prevenção (KUNCHUR et al., 2009).

O melhor método para identificar pacientes com risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos ainda não é bem esclarecido (FRIEDLANDER et al., 2015). Como forma de contornar essa situação, Marx, Cillo, Ulloa (2007) sugerem que o CTX (*morning fasting serum C-terminal telopeptide*) pode avaliar o grau de supressão de *turnover* ósseo e o risco do paciente desenvolver BRONJ.

Tendo em vista a gravidade da osteonecrose dos maxilares decorrente do uso de bifosfonatos orais, o aumento do número de prescrições dessa droga e a relação desse efeito adverso com os procedimentos dentoalveolares, o objetivo do trabalho é realizar uma revisão da literatura buscando relacionar o exame CTX com a prevenção da BRONJ em pacientes que usam bifosfonato oral.

## **2 OBJETIVOS**

Desenvolver uma revisão da literatura a fim de relacionar o uso de bifosfonatos orais com a BRONJ, bem como avaliar a correlação entre o uso de bifosfonatos orais e a confiabilidade do exame CTX em prever o risco do desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares.

### 3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura entre os artigos publicados sobre bifosfonatos orais, osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (BRONJ) e o teste CTX, os quais foram buscados nas seguintes bases de dados: PubMed, Bireme, SciELO, LILACS, Cochrane e Science Direct. O período selecionado foi de 2004 a 2015.

Para este trabalho foram escolhidos todos os artigos nos idiomas português e inglês, com as palavras-chave a seguir: bifosfonatos (*bisphosphonates*), bifosfonatos orais (*oral bisphosphonates*), osteonecrose dos maxilares (*osteonecrosis of the jaws*), exame CTX (*CTX testing*). No total, foram selecionados 85 artigos independente do tipo de estudo.

Uma revisão tentando correlacionar o uso de bifosfonatos orais e a confiabilidade do exame CTX em prever o risco de desenvolvimento de BRONJ foi efetuada, seguida por uma discussão a fim de esclarecer o tema.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos são drogas usadas na terapia de várias doenças, tais como metástases ósseas de câncer maligno e osteoporose (YAMAZAKI et al., 2012). Esses fármacos agem por inibição osteoclástica e, por meio dessa interação, provocam inibição da reabsorção óssea (BAGAN et al., 2005).

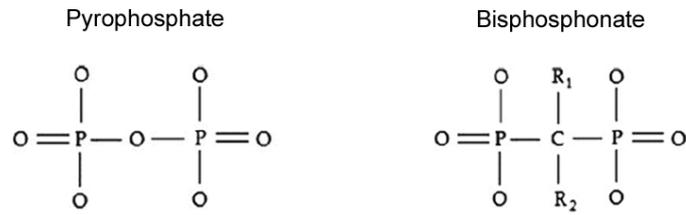
Essa classe medicamentosa foi utilizada na indústria pela primeira vez no século XIX na Alemanha. No entanto, seu uso em humanos iniciou há apenas 40 anos (MAAHS et al., 2011).

#### 4.1.1 Estrutura química

Os bifosfonatos são caracterizados como análogos sintéticos do pirofosfato, o qual exerce função de inibidor da reabsorção óssea no organismo. Como o pirofosfato não pode ser usado como agente terapêutico em doenças ósseas por ser facilmente hidrolisado por enzimas, os bifosfonatos são utilizados em seu lugar, uma vez que são fármacos mais resistentes à degradação enzimática e tem uma meia-vida mais longa (MAAHS et al., 2009).

Quimicamente, os bifosfonatos possuem um átomo central de carbono ligado a dois fosfatos e duas regiões denominadas cadeias laterais R1 e R2, enquanto o pirofosfato é caracterizado por um átomo central de oxigênio ligado a dois fosfatos. A cadeia R1, geralmente hidroxila (OH), aumenta a afinidade das moléculas com os cristais de cálcio presentes no tecido ósseo. Já o grupo R2, define potência e eficácia (SHARMA et al., 2013). A presença de um radical hidroxila na posição R1 confere uma forte ligação da molécula ao osso. Característica que é encontrada em alendronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zoledronato. O cloro também pode ocupar essa posição, porém diminuindo a ligação ao tecido ósseo (clodronato) (MAAHS et al., 2009). A estrutura química das moléculas pode ser observada a seguir:

Figura 1 – Estrutura química do pirofosfato e dos bifosfonatos.



Fonte: MAAHS et al., 2009

De acordo com sua estrutura química, os bifosfonatos podem ser classificados em não-nitrogenados e nitrogenados, dependendo da presença ou ausência de nitrogênio ligado na cadeia R2 (SHARMA et al., 2013). O primeiro grupo é o menos potente dos bifosfonatos, como etidronato, clodronato e tiludronato. Já o segundo, é o mais potente e responsável por levar à apoptose osteoclástica por alterações lipídicas na membrana da célula. São seus representantes: pamidronato, alendronato, ibandronato e ácido zoledrônico (KUMAR et al., 2007).

A primeira geração desses fármacos é composta pelos bifosfonatos não nitrogenados, representada por etidronato, clodronato e tiludronato. A segunda e a terceira gerações são representadas pelos compostos nitrogenados. Alendronato, pamidronato e ibandronato são os representantes da segunda geração e possuem uma potência de 10 a 1000 maior que a primeira geração. A terceira geração é representada por risedronato e zoledronato. O zoledronato é de 100 a 850 vezes mais potente que o pamidronato, sendo o bifosfonato mais potente testado *in vitro* e *in vivo* (MAAHS et al., 2009). A presença de um grupo amina ou nitrogênio aumenta de 10 a 1000 vezes a potência de um fármaco nitrogenado em relação a um de primeira geração (DRAKE; CLARKE; KHOSLA, 2008).

Essa classe medicamentosa pode ser administrada de duas maneiras: por via oral ou por via intravenosa. Os bifosfonatos orais são utilizados no tratamento de osteopenia e outras condições, como a Doença de Paget. No entanto, sua principal indicação é para osteoporose. Dentro desse grupo, se destaca o alendronato de sódio. Já os bifosfonatos intravenosos, são indicados no tratamento de variados tipos de metástases ósseas, mieloma múltiplo e hipercalcemia maligna. Pamidronato, ibandronato e ácido zoledrônico são exemplos de fármacos intravenosos (RUGGIERO et al., 2009).

#### 4.1.2 Farmacocinética

No que diz respeito à farmacocinética, os bifosfonatos orais são pouco absorvidos pelo organismo (1% ou menos da dose administrada), o que pode ser explicado por essa classe medicamentosa ser altamente hidrofílica. Dessa forma, quando administrados por via oral, eles são pobremente absorvidos pelo trato gastrointestinal (DRAKE; CLARKE; KHOSLA, 2008). Essa absorção é prejudicada por alimentos que contêm íons capazes de quelar o fármaco. Por outro lado, os bifosfonatos intravenosos são rapidamente removidos do plasma e os rins representam sua única via de eliminação (MAAHS et al., 2009).

A baixa biodisponibilidade dos bifosfonatos pode ser justificada pela sua baixa lipofilicidade, a qual dificulta o transporte transcelular, e a alta carga negativa, que dificulta o transporte paracelular. Acredita-se que a absorção intestinal ocorra principalmente por meio da via paracelular. Esses fármacos saem da corrente sanguínea e se ligam ao tecido ósseo muito rapidamente, fato que pode ser explicado pela sua rápida e forte ligação com cristais de hidroxiapatita. Conseqüentemente, os tecidos moles estão expostos aos bifosfonatos por curtos períodos, explicando seus efeitos ósseos específicos e baixa toxicidade (FLEISCH, 1998).

Após incorporado ao tecido ósseo, o bifosfonato somente será liberado quando ocorrer *turnover*. A meia-vida dessa droga é muito longa nos humanos, às vezes maior que 10 anos. A distribuição da quantidade de fármaco depositada em áreas de reabsorção e formação ósseas depende da quantidade administrada (FLEISCH, 1998).

#### 4.1.3 Mecanismo de ação

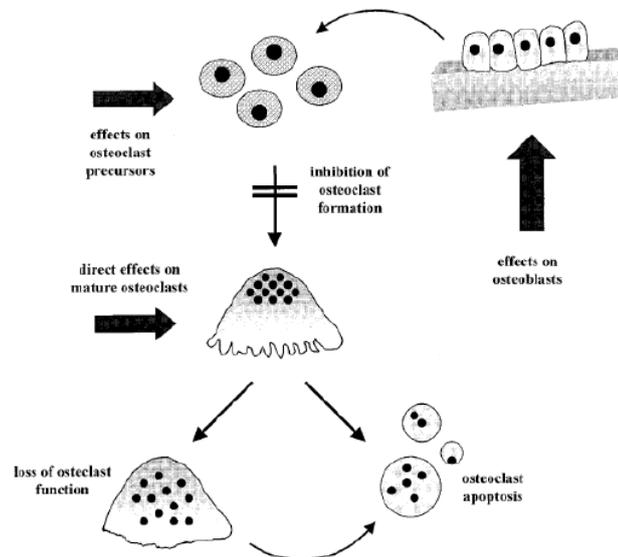
O mecanismo de ação dos bifosfonatos é baseado na sua alta afinidade pelo cálcio ósseo e na prevenção da dissolução dos cristais ósseos. Seus principais efeitos são a inibição da reabsorção óssea e a inibição da calcificação, quando administrado em doses altas. Essas drogas permanecem em altas concentrações no tecido ósseo por um longo período, uma vez que sua metabolização não ocorre no osso. As células osteoclásticas absorvem o bifosfonato durante a reabsorção do tecido ósseo, ocasionando uma perturbação nesse processo (MAAHS et al., 2009).

Em nível tecidual, os bifosfonatos parecem agir na redução do *turnover* ósseo (FLEISCH, 1998). Essa característica é comprovada pela diminuição tanto da reabsorção óssea, quanto da neoformação óssea (RODAN; FLEISCH, 1996). Embora diferentes grupos

de bifosfonatos atuam através de diferentes vias, todos resultam em baixo desempenho e indução de apoptose osteoclástica. Inicialmente, observa-se uma redução da reabsorção, seguida por redução da formação óssea (MAAHS et al., 2009). A supressão do *turnover* ósseo aumenta a densidade do tecido ósseo e da mineralização, conseqüentemente confere mais força ao osso e diminui o risco de fraturas (RESZKA; RODAN, 2003).

Já em nível celular, os bifosfonatos atuam sobre os osteoclastos e, assim, reduzem a reabsorção óssea efetuada por eles por meio da diminuição do recrutamento de osteoclastos da superfície óssea, inibição da atividade osteoclástica, diminuição da vida útil dessas células e alteração do mineral ósseo (RODAN; FLEISCH, 1996). Os osteoblastos controlam o recrutamento e atividade dos osteoclastos em condições fisiológicas e patológicas. Dessa forma, a redução da quantidade de células osteoclásticas pode acontecer tanto de forma indireta através de estímulo aos osteoblastos para produzir um inibidor da formação de osteoclastos, quanto pela ação direta sobre os precursores dos osteoclastos. Ademais, os bifosfonatos induzem osteoblastos a secretar osteoprotegerina, um inibidor da reabsorção osteoclástica (MAAHS et al., 2009). A figura 2 ilustra a ação dos bifosfonatos em nível celular:

Figura 2 – Esquema de mecanismo de ação dos bifosfonatos



Fonte: ROGERS et al., 2000.

Há relatos de que os bifosfonatos também apresentam um efeito antiangiogênico, o qual pode ser explicado pela inibição da diferenciação de células progenitoras endoteliais. Estudos *in vitro* mostram que o ácido zoledrônico em baixas doses inibe a diferenciação de

células progenitoras endoteliais e, em altas doses, induz a apoptose de células progenitoras endoteliais. Zoledronato e pamidronato parecem provocar decréscimo nos níveis de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e outras citocinas envolvendo angiogênese após sua administração (SHARMA et al., 2013). No mesmo sentido, Wood et al. (2002) demonstraram que a inibição da angiogênese pelo zoledronato fornece um potencial adicional a sua propriedade de antirreabsorção, uma vez que a atividade de reabsorção osteoclástica necessita de uma eficiente vascularização para ocorrer. De acordo com Aguirre et al. (2007), o alendronato diminui a vascularização e a neoformação óssea de forma transitória após extração dentária em ratos, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes que fazem uso de bifosfonatos.

#### 4.1.4 Indicações terapêuticas

Os bifosfonatos são indicados no tratamento de doenças relacionadas ao distúrbio de metabolismo ósseo (MAAHS et al., 2009).

O grupo de fármacos administrado via intravenosa é indicado para pacientes com câncer de mama metastático, mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e tratamento de metástases ósseas de tumores sólidos (RUGGIERO et al., 2006). Já os bifosfonatos orais, podem ser usados para tratar osteoporose e osteopenia, além de outras condições menos frequentes, como osteogênese imperfeita em crianças (RUGGIERO et al., 2009). Há relatos de que tanto os bifosfonatos de via oral, quanto os de via intravenosa são indicados na terapia de doença de Paget (RUGGIERO et al., 2006; RUGGIERO et al., 2009).

Além disso, os bifosfonatos também são usados para estabilizar a perda óssea em pacientes com artrite reumatoide, especialmente aqueles que desenvolvem osteoporose, característica mais comum dessa doença reumática (NETO et al., 2011).

A tabela seguinte mostra potência, indicações e vias de administração dos principais bifosfonatos:

Tabela 1 – Características dos principais bifosfonatos (continua)

Tipo de BP	Potência	Via de administração	Principais indicações
Etidronato	1	Oral	Osteoporose, doença de Paget
Clodronato	10	Oral/intravenoso	Osteoporose, doença de Paget
Tiludronato	10	Oral	Doença de Paget

Tabela 1 – Características dos principais bifosfonatos (continuação)

Pamidronato	100	Intravenoso	Metástase óssea de câncer de mama, lesões osteolíticas de mieloma múltiplo, doença de Paget
Alendronato	500	Oral	Osteoporose, doença de Paget
Ibandronato	1000	Oral/intravenoso	Osteoporose
Risedronato	2000	Oral/intravenoso	Osteoporose, doença de Paget, lesões osteolíticas de mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna
Zoledronato	10000	Intravenoso	Lesões osteolíticas de mieloma múltiplo, metástase de tumores sólidos, hipercalcemia maligna

Fonte: Adaptado de SHARMA et al., 2013.

#### 4.1.5 Efeitos adversos

Tanto os bifosfonatos administrados por via oral, quanto por via intravenosa são bem tolerados. No entanto, possuem alguns efeitos adversos. Os fármacos ingeridos pela via oral podem provocar mais frequentemente dores de cabeça, dispepsia, diarreia e constipação. De forma menos comum, esofagite corrosiva pode acontecer, contraindicando a via oral (MAAHS et al., 2009).

O efeito adverso mais comum dos bifosfonatos intravenosos são o aumento da temperatura corporal e síndrome gripal. Hipocalcemia passageira, hipofosfatasia, úlcera gástrica e estenose esofágica também são relatadas. Dentre os efeitos adversos orais, ulceração no assoalho bucal após uso de alendronato e osteonecrose dos maxilares também são descritos (MAAHS et al., 2009). Os mais graves efeitos adversos, como a osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos, são mais comumente associados aos bifosfonatos nitrogenados de administração intravenosa, como pamidronato e zoledronato (SHARMA et al., 2003).

Embora o emprego dos bifosfonatos com a finalidade de tratar doenças relacionadas à reabsorção óssea seja amplamente utilizado em todo o mundo e demonstre ser eficaz, os seus efeitos colaterais devem ser considerados. A relação risco-benefício do tratamento com esses fármacos precisa ser avaliada pelo profissional e esclarecida ao paciente. Embora o risco de bifosfonatos orais causarem a osteonecrose dos maxilares (BRONJ) seja reduzido, é necessário ter cuidado na sua prescrição e manter um criterioso acompanhamento dos pacientes. Considerando a gravidade dessa complicação e por tratar-se de um efeito adverso

importante, a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos será discutida separadamente.

#### 4.2 OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE BIFOSFONATOS (*BRONJ*)

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos é definida pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) como uma área de exposição óssea na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas em um paciente sem histórico de radioterapia nos maxilares, o qual já realizou tratamento prévio ou está em tratamento com bifosfonatos (O'CONNELL; IKEAGWANI; KEARNS, 2012). Ela é caracterizada como uma necrose óssea avascular, onde ocorre uma destruição do complexo vascular dos ossos maxilares e infecção secundária na matriz óssea (MAAHS et al., 2009).

A osteonecrose dos ossos maxilares é uma complicação significativa que ocorre em pacientes os quais utilizam os bifosfonatos, apesar de todos os benefícios relacionados ao seu uso (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006). Por isso, é importante ressaltar que os médicos devem sempre considerar vantagens e desvantagens da terapia com bifosfonatos frente aos riscos de uma osteoporose não tratada (PAZIANAS, 2007).

Os pacientes que recebem bifosfonatos intravenosos têm maior risco de desenvolver osteonecrose dos ossos maxilares do que aqueles que fazem uso dos bifosfonatos orais. Entretanto, é provável encontrar alguns pacientes que recebem bifosfonatos via oral com osteonecrose dos maxilares, uma vez que há um grande número de pessoas utilizando os mesmos para tratar osteoporose e osteopenia (RUGGIERO et al., 2009).

A razão pela qual a osteonecrose acomete os ossos maxilares é que os bifosfonatos se depositam preferencialmente em mandíbula e maxila, pois esses ossos têm uma alta taxa de remodelação óssea, o que permite o aumento dos níveis de fármaco dentro do osso. Outros fatores que alterem o potencial de cicatrização óssea e o suprimento vascular dos maxilares também aumentam o risco para osteonecrose (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006). Além disso, o *turnover* ósseo alveolar é 10 vezes maior que dos ossos longos do corpo, o que é fundamental para a manutenção das funções dentárias (KUNCHUR et al., 2009).

Ainda não há um consenso sobre a relação de bactérias orais com a etiopatogênese da osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos (MAWARDI et al., 2011). Todavia, um fator que pode ser importante no que se refere à prevenção dessa patologia é o tratamento de infecções orais e a prevenção das mesmas antes da realização da extração dentária, por

exemplo, uma vez que a pobre higiene oral pode estar associada ao aumento do risco de osteonecrose (YAMAZAKI et al., 2012).

Existem alguns potenciais fatores de risco associados à osteonecrose dos maxilares, como o tipo de bifosfonato empregado e a duração da terapia. No entanto, o trauma dentoalveolar representa o mais consistente e prevalente fator de risco. Isso ressalta a importância de manter uma boa saúde oral a fim de evitar extrações na população (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

Os bifosfonatos orais são responsáveis por efeitos antiosteoclásticos, os quais inibem a remodelação óssea. A osteonecrose provocada por este subgrupo é menos severa, menos frequente, mais responsiva e mais previsível do que a provocada pelos bifosfonatos de uso intravenoso (MARX; CILLO; ULLOA, 2007). Esse relativo baixo risco pode ser relacionado em parte à frequência e à rota de administração. Estima-se que menos de 1% do bifosfonato oral administrado fique biodisponível para incorporação na matriz óssea (PAZIANAS, 2007).

#### 4.3 BIFOSFONATOS ORAIS

Os bifosfonatos orais foram usados principalmente para o tratamento de osteoporose nos últimos anos e são os medicamentos mais prescritos para essa doença em todo o mundo (YAROM et al., 2007). Devido à redução do *turnover* ósseo, os bifosfonatos são capazes de diminuir o risco de fraturas ósseas através do aumento de massa óssea e pela diminuição da atividade osteoclástica (RESZKA; RODAN, 2003). Além dessa principal indicação, os bifosfonatos orais também são aprovados para tratar doenças menos comuns, como doença de Paget e osteogênese imperfeita da infância (RUGGIERO et al., 2009).

A osteoporose é considerada um problema de saúde pública por suas altas taxas de fraturas e seus efeitos devastadores (YAROM et al., 2007). Ela é uma doença crônica e progressiva, na qual ocorre diminuição de massa e força óssea, o que aumenta o risco a fraturas. Potentes agentes antirreabsortivos têm sido usados no seu tratamento, dentre eles o alendronato (BONE et al., 2004). Esse fármaco, especificamente, responde por 88% das prescrições para pacientes com osteoporose (MOZZATI; ARATA; GALLESIO, 2013). Estima-se que 10 milhões de pessoas com idade superior a 50 anos têm osteoporose nos Estados Unidos, sendo a maior parte representada por mulheres. Além disso, essa doença resulta em 1,5 milhão de fraturas ósseas todos os anos (PAZIANAS, 2007).

### 4.3.1 Bifosfonatos orais e osteonecrose dos maxilares

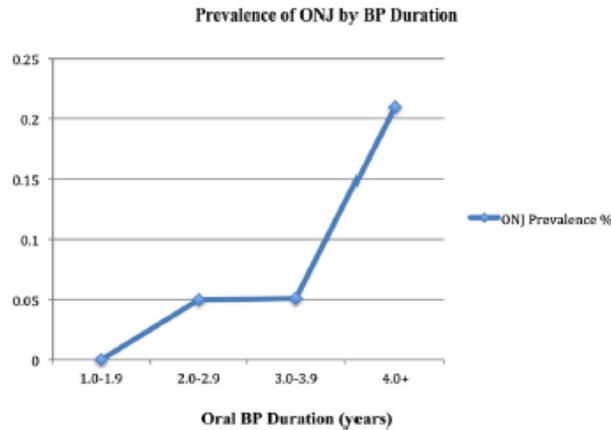
O risco para pacientes em uso de bifosfonatos orais desenvolverem BRONJ é significativamente menor do que para aqueles que utilizam o fármaco pela via intravenosa. No entanto, devido ao grande número de pacientes que recebem bifosfonatos pela via oral para tratar osteoporose e osteopenia, é muito provável que os profissionais irão se deparar com algum caso de BRONJ. Mais de 190 milhões de prescrições de bifosfonatos orais são dispensadas em todo o mundo, refletindo a eficácia clínica dessa medicação no tratamento de osteoporose e osteopenia (RUGGIERO et al., 2009).

Estima-se que a incidência de BRONJ associada ao uso de alendronato seja de 0,7 casos por 100.000 pessoas ao ano (MOZZATI; ARATA; GALLESIO, 2013). Essa pequena incidência de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos orais pode ser devida à baixa disponibilidade e uso de doses reduzidas do fármaco (YAROM et al., 2007).

De acordo com Marx, Cillo e Ulloa (2007), tanto alendronato (Fosamax), quanto risedronato (Actonel) apresentam menor incidência e severidade de osteonecrose quando comparados aos bifosfonatos intravenosos, devido a sua baixa absorção oral. Ambos possuem biodisponibilidade de 0,7% em mulheres e 0,59% em homens. Além disso, frequentemente os pacientes não tomam a medicação como o indicado, o que torna as taxas de absorção variáveis e também reduz a biodisponibilidade, contribuindo para a variação de risco e severidade entre indivíduos. No entanto, dados indicam que o principal fator contribuinte para desenvolver osteonecrose é o tempo durante o qual o paciente toma bifosfonato oral, uma vez que a maioria dos casos ocorre após cinco anos ou mais de exposição ao fármaco. Devido à pobre absorção dos bifosfonatos orais, o acúmulo gradual do fármaco no tecido ósseo pode afetar os osteoclastos de forma menos severa e também permite que a medula óssea mantenha seu ritmo mesmo com a diminuição de osteoclastos, atrasando o surgimento de exposição óssea, além de reduzir sua gravidade e permitir a recuperação com a descontinuação da droga. Por outro lado, a meia-vida dos bifosfonatos orais no tecido ósseo ainda não está esclarecida.

O gráfico a seguir apresenta a relação entre a prevalência de BRONJ e a duração da terapia com bifosfonatos orais ao longo do tempo:

Gráfico 1 – Prevalência de BRONJ e duração de bifosfonato



Fonte: RUGGIERO et al., 2014.

Segundo Ruggiero et al. (2009), o risco de o paciente desenvolver BRONJ aumenta passados três anos de uso de bifosfonatos orais e esse tempo pode ser menor quando associado ao uso crônico de corticosteroides. Nesses casos, é recomendada a interrupção do uso do medicamento (“*drug holiday*”) três meses antes e três meses após a cirurgia oral se as condições sistêmicas permitirem. Essa decisão é baseada em estudos que demonstram melhores resultados com a cessação da medicação e pela hipótese de que o tratamento concomitante ao uso de corticosteroide pode aumentar o risco de desenvolver BRONJ. Porém são necessários estudos a longo prazo para definir a eficácia da interrupção do fármaco na diminuição do risco de BRONJ. De acordo com Pazianas et al. (2007), o uso concomitante de corticosteroides (imunossupressores), pode representar um fator de risco para desenvolver BRONJ em pacientes com osteoporose.

As características clínicas de BRONJ em pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais podem se apresentar através de dor, exposição óssea, secreção purulenta e edema, as quais são semelhantes às características expostas em terapias com bifosfonatos intravenosos (YAROM et al., 2007). No entanto, a osteonecrose pode permanecer assintomática por semanas, meses ou anos e se tornar sintomática na presença de inflamação ou infecção. Esses sinais e sintomas ocorrem espontaneamente ou após cirurgia dentoalveolar (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

No estudo de Yarom et al. (2007), o diagnóstico de BRONJ associado ao uso de bifosfonatos orais teve uma demora média de 7,8 meses. Embora ele geralmente seja claro e não necessite de biópsia, pacientes com BRONJ frequentemente sofrem com dor, edema e comprometimento da função oral devido ao diagnóstico equivocado.

Para Marx et al. (2005), o tempo médio para indução de BRONJ entre o primeiro uso de bifosfonato e o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas de exposição óssea foi de três anos para pacientes que receberam alendronato, enquanto que para usuários de pamidronato foi de 14,3 meses e 9,4 meses para zoledronato. Yarom et al. (2007) encontraram que esse período teve uma média de 4,1 anos para pacientes em uso de alendronato, com uma variação entre 1,5 e 7 anos.

Em relação à prevenção do desenvolvimento de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos orais, pacientes os quais irão iniciar terapia com esses fármacos devem ser acompanhados por seus dentistas a fim de realizar um programa de avaliação, tratamento e monitoramento focado em manter sua saúde bucal. Inicialmente, devem ser removidos dentes que não são passíveis de restauração e abscedados. Também deve ser estabelecido um programa de tratamento periodontal. Dentes com indicação de tratamento endodôntico devem receber restaurações ou reabilitação protética em seguida (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Em contrapartida, no caso de pacientes que já fazem uso de bifosfonatos orais e procuram tratamento odontológico, o profissional deve estar atento a questões como o tempo de duração da terapia, dose, indicação e possível uso de medicações que podem alterar a cicatrização óssea, como esteroides. Procedimentos não invasivos como confecção de dentaduras, tratamento endodôntico, profilaxia, restaurações e raspagens supragengivais são seguros nesses indivíduos. É esperado que a cicatrização óssea não apresente complicações com período de uso da medicação menor que três anos (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Quando o paciente apresenta BRONJ em decorrência da utilização de bifosfonatos orais, o tratamento se faz necessário e seus objetivos são evitar a ocorrência ou progressão de necrose, eliminar a dor e controlar a infecção (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

Marx, Cillo, Ulloa (2007) recomendam a descontinuação do uso de bifosfonato oral em pacientes os quais apresentam exposição óssea em decorrência da sua utilização. Além disso, os autores indicam a prescrição de antibioticoterapia e clorexidina 0,12% na presença de dor e infecção. Por outro lado, quando a exposição óssea for indolor, é recomendado somente uso de clorexidina 0,12%. O antimicrobiano de escolha sugerido é a penicilina 500 mg, quatro vezes ao dia, uma vez que ela age contra os microrganismos mais comumente associados a infecções secundárias por exposição óssea devido ao uso de bifosfonatos. Muitas vezes, o debridamento cirúrgico da ferida não é necessário.

A tabela a seguir apresenta um sistema de estadiamento da BRONJ baseado em suas características e tratamento de acordo com a AAOMS:

Tabela 2 – Estadiamento e estratégias de tratamento

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

Fonte: Adaptado de RUGGIERO et al., 2014.

### 4.3.2 Cirurgias dentoalveolares e instalação de implantes dentários

As cirurgias dentoalveolares eletivas não são contraindicadas para usuários de bifosfonatos orais. No entanto, é recomendado que os pacientes sejam alertados sobre o possível comprometimento da cicatrização óssea (RUGGIERO et al., 2009). As complicações decorrentes do uso dessa medicação estão associadas provavelmente ao tempo de duração de seu uso (RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

Em seu estudo, Allen e Burr (2008) objetivaram avaliar a necrose óssea na mandíbula de cães da raça *Beagle* após três anos de administração de alendronato oral. Trinta e seis cães foram divididos em três grupos: o primeiro recebeu 0,2 mg/kg/dia de alendronato, o segundo recebeu 1 mg/kg/dia de alendronato e, o terceiro, 1 mL/kg/dia de um veículo salino. Na avaliação dos resultados, constataram que nenhum cão desenvolveu exposição óssea na cavidade oral. No entanto, o primeiro e o segundo grupo apresentaram 25% e 33% de matriz de necrose óssea, respectivamente. No último grupo, nenhum animal apresentou matriz de necrose. Dessa forma, os autores propuseram que a matriz de necrose óssea pode representar um estágio precoce do processo de desenvolvimento de manifestações clínicas de uma eventual osteonecrose dos maxilares, ainda que essa relação não esteja totalmente esclarecida.

Mozzati, Arata e Gallesio (2013) testaram dois diferentes protocolos cirúrgicos de extração dentária em 700 pacientes, os quais utilizavam bifosfonato oral (alendronato) por pelo menos 24 meses. No grupo do protocolo A, foi realizado fechamento da ferida em primeira intenção. Já no protocolo B, os sítios de extração foram preenchidos com uma esponja gelatinosa hemostática absorvível e o fechamento feito em segunda intenção. Todos pacientes receberam o mesmo protocolo de antibioticoterapia e, apesar de ser um auxiliar no processo de cicatrização, ainda não há consenso estabelecido acerca da relação entre bactérias orais e etiopatogenia de BRONJ. Nenhuma evidência de BRONJ foi observada em ambos os grupos, resultando em 100% de sucesso. No entanto, os autores sugerem a escolha do protocolo B, por ser menos traumático e mais confortável para os pacientes. Essa técnica pode ser adotada em todos pacientes que usam bifosfonatos orais, uma vez que diminui o tempo de cicatrização e é de fácil execução.

Em relação à colocação de implantes dentários, ela é considerada segura durante a utilização de bifosfonatos orais e eles se osseointegram nesse período. Contudo, pacientes que fazem uso desse tipo de fármaco por mais de três anos devem ser informados sobre o risco aumentado de falhas na osseointegração e osteonecrose ao redor dos implantes (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Em um estudo, Jeffcoat (2006) avaliou a colocação de implantes dentários em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose. O grupo teste foi composto por pacientes que faziam uso de bifosfonatos orais e, o controle, por pacientes que não usavam o fármaco. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à osseointegração e BRONJ durante o período de três anos.

De forma semelhante, Bell e Bell (2008), em estudo retrospectivo, examinaram 100 implantes em 42 pacientes que faziam uso de bifosfonatos orais. Desses pacientes, 30 também receberam enxertos ósseos, dos quais apenas um falhou. Os autores encontraram uma taxa de 95% de sucesso na instalação dos implantes. Não foi relatada evidência de BRONJ. O estudo demonstrou que a instalação de implantes e colocação de enxertos ósseos é segura em pacientes com osteoporose que fazem uso de bifosfonatos orais.

Objetivando apresentar as características clínicas de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos orais em pacientes portadores de implantes dentários, López-Cedrún et al. (2013) realizaram um estudo retrospectivo, o qual avaliou 9 pacientes com total de 57 implantes e que desenvolveram BRONJ após a sua colocação. Os autores encontraram que a osteonecrose associada aos implantes afetou principalmente a área posterior de mandíbula e a dor associada a sinais de infecção foi o sintoma mais comum. O tempo médio entre o início do uso do fármaco e o aparecimento das lesões foi de 60 meses. Já o intervalo entre a instalação dos implantes e as manifestações clínicas de necrose foi de 34 meses. Sete pacientes foram tratados cirurgicamente e os autores sugerem que a ressecção deve ser o mais conservadora possível, no entanto, a completa remoção do osso necrótico eleva as taxas de remissão. Os achados mostram que as características clínicas e resultados do tratamento dos pacientes portadores de implantes dentários são semelhantes ao apresentado em pacientes com osteonecrose dos maxilares e que não possuem implantes.

Kasai, Pogrel, Hossaini (2009) avaliaram 65 pacientes do sexo feminino, que receberam instalação de implantes dentários. Onze pacientes faziam uso de bifosfonato oral (alendronato) por mais de três anos para tratar osteoporose. Nesse grupo, a taxa de falha na osseointegração dos implantes foi de 14,3%. Já no grupo de 40 indivíduos que não recebiam o fármaco, a taxa de falha foi de 4,3%. Assim, os autores sugerem que, apesar da pequena diferença entre os grupos, a instalação de implantes em pacientes em uso de bifosfonatos orais pode ter uma diminuição da osseointegração e aumento de falhas, embora nenhum paciente tenha desenvolvido BRONJ.

Holzinger et al. (2014) propuseram investigar uma associação temporal entre a instalação de implantes dentários e o desenvolvimento de BRONJ. Para isso, avaliaram 13

pacientes mulheres com BRONJ presente, das quais 5 faziam uso de bifosfonato por via oral (alendronato ou pamidronato). Os autores encontraram um risco maior e mais acelerado de desenvolvimento de BRONJ quando a inserção dos implantes foi realizada durante a terapia com bifosfonatos. Ademais, os fármacos orais podem exercer uma influência significativa a respeito da duração total do tratamento. A exemplo dessa situação, uma paciente usuária de alendronato desenvolveu BRONJ 1,4 anos após a instalação dos implantes, ou seja, em um intervalo inferior à zona de baixo risco preconizada pela AAOMS, que é de três anos de latência para instalação de implantes durante tratamento com bifosfonatos orais. Em conclusão, o estudo considerou que a BRONJ juntamente com a instalação de implantes pode ser um importante efeito adverso do tratamento com bifosfonatos orais e que a inserção dos implantes antes do início da terapia com o fármaco pode ser mais segura.

Diante disso, as informações disponíveis ainda são insuficientes para determinar se a instalação de implantes dentários e exodontias devem ser evitadas em pacientes que fazem terapia com bifosfonato oral. No entanto, os pacientes devem ser alertados sobre os possíveis riscos associados aos procedimentos (GRANT et al., 2008; RUGGIERO et al., 2014).

#### 4.4 EXAME *C-TERMINAL TELOPEPTIDE* (CTX)

O *C-terminal telopeptide* (CTX) é um exame que mensura um marcador bioquímico, o carboxi-terminal telopeptídeo, o qual é um peptídeo específico de ligação do colágeno do tipo I no osso. A utilização de marcadores bioquímicos obtidos em exames de sangue e urina é considerada muito mais sensível na detecção de mudanças de reabsorção do tecido ósseo em relação a outros métodos de mensuração de densidade do osso, como a densitometria óssea. Nos casos de aumento da remodelação óssea, os valores de CTX se encontram aumentados. Em contrapartida, quando há uma diminuição no *turnover*, os níveis de CTX decrescem, bem como ocorre com o uso de bifosfonatos. Essas mudanças podem ser percebidas em algumas semanas a partir do início da terapia medicamentosa (KUNCHUR et al., 2009).

O teste requer a coleta de 1 mL de sangue, que deve ser acondicionado em um tubo na temperatura ambiente. A coleta precisa ser realizada pela manhã, pois mudanças no decorrer do dia podem elevar os valores no final da tarde ou noite (CARINI et al., 2012). Sabe-se que os níveis de CTX dependem de idade, sexo, fumo, ovulação, uso de outras drogas, exercício físico, ritmo circadiano, função renal e jejum (PASOFF, 2013). Qvist et al. (2002), examinaram a variação diurna de colágeno tipo I no sangue através do exame CTX em 100 pacientes. Encontraram que a coleta de CTX realizada em jejum aumenta a sensibilidade do

teste, uma vez que diminui a amplitude das variações diurnas. Ainda de acordo com os autores, não só os marcadores do *turnover* ósseo sofrem alterações no decorrer do dia, mas também a formação e a reabsorção ósseas.

O CTX é um dos diversos testes de soro e urina conhecidos para medir produtos da decomposição da reabsorção óssea. O colágeno do tipo I é componente da estrutura orgânica do tecido ósseo e corresponde a 98% da proteína do osso. Durante o processo de reabsorção óssea, as células osteoclásticas promovem a quebra das ligações das cadeias de colágeno em fragmentos do telopeptídeo. Assim, os níveis de telopeptídeo encontrados no soro sanguíneo são proporcionais à quantidade de reabsorção osteoclástica que está ocorrendo (MARX; CILLO; ULLOA, 2007). Quando o osso é degradado durante a remodelação óssea, esses telopeptídeos são excretados na corrente sanguínea e assim são capazes de revelar alterações agudas na reabsorção óssea (QVIST et al., 2002). Os valores encontrados em pacientes que não fazem uso de bifosfonatos estão acima de 300 pg/mL, geralmente entre 400 pg/mL e 500 pg/mL. Diferentes níveis de supressão da remodelação óssea normal são representados por valores menores. Portanto, é estimado que valores inferiores a 100 pg/mL representam alto risco ao desenvolvimento de BRONJ, 100 pg/mL a 150 pg/mL representam risco moderado e acima de 150 pg/mL representam risco mínimo ou inexistente (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Marcadores do *turnover* ósseo podem ser utilizados para avaliar precocemente a resposta a terapias empregadas para perda óssea. O teste CTX é apontado como o melhor indicador de alterações na densidade óssea a longo prazo, pois é considerado mais sensível e mais específico quando comparado a outros marcadores de reabsorção óssea. Além disso, o CTX consegue mostrar mais precocemente a resposta à terapia quando comparado a outros marcadores, uma vez que sua alteração em um mês pode prever a mudança da densidade óssea a longo prazo (CHAILURKIT et al., 2001).

De acordo com Greenspan, Rosen, Parker (2000), alterações precoces no exame CTX podem demonstrar mudanças a longo prazo na densidade óssea do esqueleto de mulheres idosas tratadas com alendronato. Em um estudo com 120 mulheres idosas, eles observaram que o decréscimo nos níveis de CTX em 6 meses está diretamente relacionado ao aumento da densidade óssea nessas pacientes após 2,5 anos de terapia. Portanto, esse método seria útil para avaliar a terapia com bifosfonatos nesses pacientes.

O exame CTX também pode ser indicado para avaliar pacientes com osteoporose. Garner, Borel, Delmas (2001) analisaram a utilização do CTX em 728 mulheres em estudo prospectivo. Segundo os autores, esse teste é útil para detectar o aumento da reabsorção óssea

em mulheres em períodos de peri e pós-menopausa, além de prever a perda óssea e risco de fraturas nessas mulheres. Chapurlat et al. (2000) realizaram um ensaio com a finalidade de aferir se o teste CTX seria capaz de prever o risco de fratura de quadril em 7598 mulheres saudáveis com 75 anos de idade ou mais. Essa hipótese se confirmou quando o exame foi realizado sob condições controladas.

Em um estudo comparativo entre amostras de sangue e urina para a realização do teste CTX, Kawana et al. (2002) verificaram que os dois tipos de exames são capazes de refletir o aumento da reabsorção óssea após a menopausa e no caso de pacientes com fratura de quadril ou vértebra.

Com o intuito de dizer se o teste CTX pode ser usado para avaliar a eficácia de tratamentos antirreabsortivos e se sua utilidade clínica é maior que a de outros marcadores, Rosen et al. (2000) compararam 19 pacientes de um grupo placebo e 21 pacientes de outro grupo que recebeu pamidronato intravenoso. Após o tratamento, constataram que no primeiro grupo, não houve alteração no valor médio de CTX. Já no segundo grupo, os níveis caíram em 64% depois de um mês. Por causa da estabilidade de valores observada em pacientes não tratados e grandes alterações nos pacientes tratados, os autores consideraram que o exame CTX seria o melhor método preditor de alterações na densidade óssea. Contudo, sugerem que mais estudos e com maior número de pacientes são necessários a fim de clarificar esses objetivos.

Marx, Cillo e Ulloa (2007) propuseram pela primeira vez a utilização do teste CTX como indicador do risco de desenvolvimento de BRONJ. Em seu estudo, incluíram trinta casos de exposição óssea em maxila e mandíbula induzida por osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos orais. O objetivo era introduzir o marcador da remodelação óssea CTX como uma ferramenta clínica útil para avaliar a resposta a tratamentos não cirúrgicos, bem como orientar quanto à decisão de realizar cirurgia com menor risco. Todos os casos de exposição óssea aconteceram em mulheres com idade média de 64,8 anos. Do total, quatorze pacientes usavam bifosfonato oral devido a diagnóstico de osteoporose e dezesseis por osteopenia. Constataram que 50% dos casos de osteonecrose associada ao bifosfonato oral foram ocasionados por algum tipo de procedimento dental invasivo e, os outros 50%, ocorreram espontaneamente sem algum evento desencadeante. Dezesete pacientes, os quais apresentavam osteonecrose e ainda tomavam bifosfonato oral no momento da coleta de sangue, apresentaram um valor médio de 72,9 pg/mL no teste CTX. Após seis meses de “*drug holiday*”, essa média aumentou para 228,2 pg/mL. Isso representou um aumento médio de 25,9 pg/mL ao mês. Já o grupo de treze pacientes, que realizou “*drug holiday*” antes da

coleta de amostra para o teste, apresentou valores para o teste que variaram de 153 pg/mL a 303 pg/mL, correspondendo a um incremento de 26,4 pg/mL por mês de suspensão da medicação. Esses achados demonstram que houve uma significativa melhoria nos valores de CTX em todos os pacientes do estudo após seis meses de “*drug holiday*”, reforçando que há uma resposta e recuperação do tecido ósseo com esse período de cessação. Isso prova que parte da função dos osteoclastos pode ser recuperada e restabelecida a partir de osteoclastos precursores presentes na medula óssea, o que representa uma relevante diferença em relação aos bifosfonatos intravenosos, em que a maioria dos casos não apresenta melhora ou resposta ao debridamento cirúrgico com descontinuação do uso do fármaco. Devido ao aumento da função osteoclástica previsto pelo CTX, os autores afirmam que a cessação do uso de bifosfonato oral por um período de 4 a 6 meses é seguro e pode minimizar o risco de osteonecrose com a realização de procedimentos orais invasivos. Dessa forma, concluíram que o exame CTX constitui uma ferramenta clínica útil para avaliar o *turnover* ósseo durante uso de bifosfonatos orais, assim como auxiliar na tomada de decisões clínicas.

Kunchur et al. (2009) realizaram o teste CTX em 348 pacientes, que foram submetidos a exodontias. Ao todo, 215 tomavam bifosfonatos orais (alendronato ou residronato), dos quais 9 desenvolveram BRONJ. Os resultados do estudo revelaram que os valores do exame CTX tiveram grande variação e que dependem se o paciente está em terapia com bifosfonato ou não. Todos os três sujeitos com osteonecrose e que ainda tomavam bifosfonato oral apresentaram valor de CTX menor que 150 pg/mL. Nesse grupo, a única correlação encontrada foi entre o aumento dos valores de CTX quando ocorre a cessação da terapia com bifosfonato, bem como baixo valor de CTX durante o tratamento. Portanto, os autores definiram que uma zona segura para evitar o desenvolvimento de BRONJ está em níveis de CTX acima de 200 pg/mL, ou seja, semelhante aos resultados obtidos por Marx, Cillo e Ulloa (2007). Também, observaram que após o “*drug holiday*”, a remodelação óssea retorna ao normal, com taxas de 26,4 pg/mL de aumento ao mês, corroborando com o encontrado pelos autores anteriormente citados. Esses dados tornam possível calcular por quanto tempo o paciente necessita cessar o tratamento com bifosfonato oral para normalizar seu *turnover* ósseo. Em conclusão, afirmam que o teste CTX pode identificar pacientes em zona de risco para o desenvolvimento de BRONJ e, se necessário, a terapia com bifosfonato oral deve ser interrompida para tirar o paciente dessa zona. No entanto, não é considerado como um preditor de BRONJ.

De forma semelhante aos autores supracitados, Fernández et al. (2012a) mostraram que a capacidade do teste CTX em prever o risco de necrose óssea ainda permanece

duvidosa. Eles realizaram um estudo que envolveu 50 pacientes usuários de bifosfonatos orais que necessitavam instalação de implantes dentários. Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles que não tiveram a medicação suspensa antes do exame e aqueles que tiveram o fármaco suspenso. Todos foram submetidos ao exame CTX em situação de jejum e os resultados avaliados de acordo com os valores descritos por Marx, Cillo, Ulloa (2007). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos em relação aos níveis de CTX e ao risco de osteonecrose. Além disso, os autores sugerem que estudos com amostras maiores sejam delineados para confirmar os achados.

Em um relato de caso, Fernández et al. (2012b) descreveram a ocorrência de BRONJ em uma paciente de 61 anos de idade, a qual realizava terapia com bifosfonato oral (alendronato) há mais de 6 anos para osteoporose. Sua medicação foi removida 6 meses antes de realizar o teste CTX, que resultou em 340 pg/mL, ou seja, sem risco para BRONJ de acordo com Marx, Cillo, Ulloa (2007). Ela recebeu instalação de dois implantes na mandíbula e duas semanas após o procedimento apresentou exposição óssea não sintomática na região. Diante desse fato, os autores questionaram a capacidade preditiva do exame CTX a respeito do risco de aparecimento de BRONJ.

A fim de avaliar a aplicação do teste CTX e o risco de desenvolvimento de BRONJ em pacientes que fazem uso de bifosfonato oral após intervenção cirúrgica, Carini et al. (2012) compararam um grupo de estudo composto por 12 pacientes, os quais utilizavam algum tipo de bifosfonato oral (alendronato, risedronato ou ibandronato), com um grupo controle de 9 pacientes que não faziam tratamento com a droga. Todos os pacientes foram submetidos a extrações dentárias e realizaram o teste CTX previamente ao procedimento para avaliar o *turnover* ósseo. Observaram que nenhum paciente incluso no estudo desenvolveu osteonecrose dos maxilares. No entanto, o grupo de estudo teve maior número de casos de atraso na cicatrização (45 a 90 dias) em relação ao controle. A respeito dos valores encontrados no teste CTX, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Portanto, não há evidência suficiente para afirmar que o exame é efetivo no monitoramento preventivo para prever o desenvolvimento de BRONJ por usuários de bifosfonatos orais. Ainda assim, é importante considerar o valor do teste CTX no planejamento do tratamento desses pacientes quanto ao risco potencial do desenvolvimento de BRONJ.

O'Connell, Ikeagwani, Kearns (2012) realizaram um estudo prospectivo de 18 meses com 23 pacientes indicados para cirurgia dentoalveolar. Do total, 21 pacientes faziam uso de bifosfonato oral (alendronato e risedronato) para tratamento de osteoporose ou osteopenia e 2

utilizavam bifosfonato intravenoso (ácido zoledrônico). A duração média das terapias medicamentosas foi de 30 meses. Todos os pacientes foram submetidos ao teste CTX antes do procedimento cirúrgico e foram acompanhados nos 5 meses seguintes. Como resultado, os exames apresentaram valores de 50 a 370 pg/mL com média de 180 pg/mL. Onze pacientes (48%) apresentaram valor igual ou menor a 150 pg/mL, ou seja, na zona de risco moderado para desenvolvimento de BRONJ. Visto que nenhum paciente desenvolveu osteonecrose dos maxilares após a cirurgia, os autores consideraram que não foi identificada correlação entre os níveis de CTX encontrados e desenvolvimento de BRONJ. Portanto, baseado nos dados desse estudo, o teste CTX não foi considerado preditivo para o desenvolvimento de BRONJ após cirurgia dentoalveolar. Além disso, os autores sugerem que esse exame não deve ser usado de forma isolada para iniciar ou cessar tratamento com bifosfonatos e que ensaios com amostras maiores são necessários a respeito do tema.

Na tentativa de afirmar se o teste CTX é capaz de identificar pacientes com alto ou baixo risco de desenvolver BRONJ, Hutcheson et al. (2014) desenvolveram um estudo prospectivo com 950 pacientes (idade média de 71 anos) recebendo tratamento com bifosfonato oral para osteoporose e que necessitavam de extração dentária. Todos os sujeitos foram submetidos ao teste CTX previamente à cirurgia. Dessa amostra, 282 indivíduos apresentaram CTX com valor inferior a 150 pg/mL e a eles foi oferecido um “*drug holiday*”. Entretanto, somente 101 pacientes aceitaram. Dos 181 pacientes restantes, os quais não fizeram “*drug holiday*”, quatro desenvolveram osteonecrose dos maxilares após a exodontia, sendo que todos tinham idade superior a 70 anos, usavam alendronato, apresentavam comorbidades e não eram imunocomprometidos. Como resultado do estudo, encontraram que sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de CTX pré-operatório menor que 150 pg/mL associado ao desenvolvimento de BRONJ foi de 100%, 81%, 2% e 100%, respectivamente. A probabilidade média encontrada para desenvolvimento de BRONJ em todos pacientes que usam bifosfonatos orais e realizam exodontia foi de 0,29%. Já nos pacientes com valor de CTX menor que 150 pg/mL, foi de 0,42%, enquanto que para aqueles com valor superior a 150 pg/mL, foi de 0,14%. Portanto, os autores concluíram que níveis de CTX inferiores a 150 pg/mL estão relacionados a três vezes mais risco de desenvolver BRONJ e nesse caso recomendam “*drug holiday*”. Por outro lado, os valores acima de 150 pg/mL são considerados seguros para realizar a extração dentária. Assim, o CTX não foi considerado preditor do risco de desenvolvimento de BRONJ, mas um importante auxiliar nas decisões clínicas.

Kwon et al. (2009) avaliaram 18 pacientes diagnosticados com BRONJ e que realizavam tratamento para osteoporose com bifosfonatos orais (alendronato e risedronato). A duração média da ingestão do fármaco era de 3,9 anos. O teste CTX foi realizado em todos pacientes como parte do *checkup* para osteoporose e 72% dos indivíduos apresentavam risco moderado ou alto para desenvolvimento de BRONJ de acordo com o índice preconizado por Marx, Cillo, Ulloa (2007). Nesse estudo, os autores correlacionaram os valores de CTX com o número de lesões e estágio de BRONJ. Embora tenham encontrado uma relação positiva nesse comparativo, afirmam que não é possível afirmar que baixos níveis de CTX estejam associados a sinais clínicos mais graves de BRONJ. Além disso, os autores comentam que o exame CTX pode ser útil no manejo do paciente com BRONJ, ainda que não seja cientificamente validada a relação entre os valores de CTX e risco para desenvolvimento de osteonecrose.

A fim de investigar se o CTX sérico é capaz de avaliar o risco de um paciente em uso de bifosfonato oral desenvolver BRONJ após procedimento dentário invasivo, Kwon et al. (2011) realizaram um estudo retrospectivo com pacientes portadores de osteoporose. Eles compararam um grupo controle e um grupo teste. O primeiro incluiu 61 pacientes em tratamento com alendronato ou risedronato para osteoporose por mais de 6 meses e que não possuíam BRONJ. Já o segundo, foi composto por 23 indivíduos (22 mulheres e 1 homem) diagnosticados com BRONJ, com idade média de 78,2 anos e sem histórico de quimioterapia ou radioterapia. Todos realizavam tratamento para osteoporose com alendronato, variando a duração entre um e dez anos. A BRONJ foi desencadeada por exodontias, próteses desadaptadas, instalação de implantes dentários e causas desconhecidas. Dentre os pacientes com BRONJ, doze foram classificados em alto risco e, nove, em risco moderado para desenvolvimento de BRONJ, considerando os valores instituídos por Marx, Cillo, Ulloa (2007). Os valores médios do teste CTX encontrados foram de 98 pg/mL para o grupo controle e, 95 pg/mL, para o grupo teste, ou seja, a diferença não foi estatisticamente significativa. Portanto, os autores afirmam que utilizar o exame CTX isoladamente pode ser contraditório e outros fatores de risco, como terapia com esteroides, devem ser checados para traçar um perfil de risco do paciente. Ademais, não há evidências suficientes disponíveis para utilizar esse teste rotineiramente para prever o risco do desenvolvimento de BRONJ.

Lee e Suzuki (2010) propuseram determinar se o teste CTX realizado no pré-operatório de procedimentos dentários invasivos pode prever o risco de acometimento de pacientes em uso de bifosfonatos orais por BRONJ. Para isso, avaliaram 163 pacientes usuários de bifosfonatos orais (alendronato, risedronato e ibandronato) para osteoporose ou

osteopenia, os quais passaram por procedimentos cirúrgicos (exodontias, implantes, levantamento de seio maxilar, enxerto ósseo e remoção de tórus). Esses indivíduos foram divididos em um grupo teste, o qual foi composto por 54 pessoas submetidas ao CTX previamente ao procedimento proposto e, um grupo controle, em que 109 indivíduos não passaram pelo exame. A idade média dos participantes foi de 75,9 anos. Dos 54 pacientes submetidos ao CTX, 28 apresentaram valores  $>150$  pg/mL, 21 foram  $<100$  pg/mL e 5 ficaram entre 100 e 150 pg/mL. Dos dois últimos grupos citados, 26 indivíduos passaram por “*drug holiday*”. Ambos os grupos (teste e controle) foram acompanhados durante oito semanas e nenhum sinal ou sintoma de BRONJ foi observado. Dessa forma, os autores concluem que não há uma associação direta entre os valores de CTX e BRONJ e, assim, o uso dessa ferramenta na prática clínica se torna limitada. O teste CTX não é capaz de avaliar o risco de BRONJ após uma cirurgia oral nos pacientes usuários de bifosfonatos orais e os procedimentos podem ser realizados de forma segura sem a necessidade do exame no pré-operatório. Os autores salientam ainda que esse teste não tem um custo efetivo, sendo desnecessário.

Com objetivos semelhantes, Lazarovici et al. (2010) realizaram uma investigação prospectiva com 78 pacientes submetidos a cirurgias dentoalveolares (exodontia, apicectomia, instalação de implantes, enucleação de cisto ou fechamento de fístula oroantral). Dentro dessa amostra, 51 indivíduos eram tratados com bifosfonatos orais e, 27, com fármacos intravenosos. Todos pacientes foram acompanhados durante 2 meses após o procedimento. O teste CTX foi realizado em 74 pacientes previamente à cirurgia. No geral, dezoito indivíduos desenvolveram BRONJ após o procedimento cirúrgico, sendo 4 usuários de bifosfonatos orais e, 14, de bifosfonatos intravenosos. Dos 59 pacientes com CTX acima de 150 pg/mL, 9 (15,3%) apresentaram BRONJ. Já entre as 15 pessoas com CTX inferior a 150 pg/mL, 8 desenvolveram BRONJ (53,3%). Portanto, essa diferença foi considerada significativa. Dentre os indivíduos tratados com bifosfonatos orais, a média de valor do CTX foi de 242 pg/mL para aqueles que desenvolveram osteonecrose e, de 339 pg/mL, para aqueles que não apresentaram a patologia. Por fim, os autores julgam que níveis de CTX menores que 150 pg/mL aumentam significativamente o risco para desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Todavia, devido à grande variabilidade nos resultados, não consideraram o exame CTX como preditor de BRONJ.

Kim et al. (2013) tentaram associar o uso de biomarcadores de *turnover* ósseo, como o CTX, com BRONJ. Eles compararam dois grupos de 37 indivíduos cada, os quais eram tratados com algum tipo de bifosfonato. O grupo teste foi composto por 33 usuários de

bifosfonatos orais e 4 usuários de bifosfonatos intravenosos, que desenvolveram BRONJ após cirurgia dentoalveolar. Por outro lado, o grupo controle era constituído por pacientes que não apresentavam evidências de BRONJ. Os resultados do teste CTX apontaram que no grupo teste 13 pacientes obtiveram valores superiores a 150 pg/mL e, 24 indivíduos, níveis inferiores a 150 pg/mL. Já no grupo controle, 20 pacientes tiveram resultados maiores que 150 pg/mL e, 17 indivíduos, níveis menores que 150 pg/mL. Segundo os autores, não houve diferença significativa entre os dois grupos tomando como base o valor de 150 pg/mL para o desenvolvimento de BRONJ. Portanto, os resultados da avaliação apontam que não há evidência suficiente para utilizar o teste CTX a fim de prever o risco de BRONJ nos pacientes em tratamento com bifosfonatos.

Fleisher et al. (2010) desenvolveram um estudo retrospectivo a fim de avaliar a cicatrização após exodontia ou tratamento para BRONJ em pacientes usuários de bifosfonatos (orais ou intravenosos) com valores de CTX (sem jejum) menores que 150 pg/mL. Para tal, investigaram um grupo de 6 pacientes com BRONJ e outro grupo de 20 pacientes sem BRONJ que iriam realizar cirurgia dentoalveolar. Perceberam que 100% da amostra cicatrizou com sucesso após tratamento para BRONJ ou cirurgia dentoalveolar. Em conclusão, os autores certificam que a cicatrização de pacientes submetidos à cirurgia dentoalveolar ou tratamento para BRONJ pode ocorrer com baixos níveis de CTX.

## 5 DISCUSSÃO

Os bifosfonatos orais são uma classe de medicamentos antirreabsortivos de ampla utilização em todo o mundo para tratar doenças altamente prevalentes na população, como osteoporose e osteopenia. Dentre os tipos de fármacos orais disponíveis, o alendronato de sódio é o mais comumente prescrito e o mais potente.

Está estabelecido que o mais relevante e nefasto efeito adverso consequente da utilização desses medicamentos é a osteonecrose dos maxilares (BRONJ), porém é muito mais recorrente com a prescrição de bifosfonatos intravenosos. O primeiro relato de BRONJ associada aos bifosfonatos de via oral é recente e foi realizado por Ruggiero et al. em 2004. Embora diversos estudos tenham acontecido desde então, algumas discussões a respeito dos bifosfonatos orais permanecem em aberto, uma vez que a maioria das pesquisas trabalha com fármacos de via intravenosa (ASSAEL, 2009).

A preferência para acometimento na maxila e na mandíbula pela osteonecrose induzida por bifosfonatos é explicada por meio da elevada taxa de remodelação desses ossos gnáticos. O alto *turnover* causa uma intensa captação do bifosfonato e uma alta concentração do fármaco no tecido. Assim, as células osteoclásticas ingerem o medicamento, desencadeando efeitos citotóxicos às mesmas. Soma-se a isso o grau de contaminação da cavidade bucal, que pode infectar os ossos maxilares, provocando uma osteonecrose associada aos bifosfonatos após algum procedimento dentário invasivo, embora possa ocorrer de forma espontânea em menor número.

Os pacientes que recebem bifosfonatos orais geralmente são mulheres saudáveis, que objetivam tratar ou prevenir osteoporose e osteopenia. De forma contrária, os usuários de bifosfonatos intravenosos geralmente apresentam cofatores relevantes associados, como uso de outras medicações e presença de comorbidades médicas, que ajudam a aumentar o risco de desenvolvimento de BRONJ (ASSAEL, 2009).

Além disso, o acúmulo gradual dos bifosfonatos orais permite que a medula óssea mantenha sua função. Isso retarda o aparecimento das lesões ósseas, bem como reduz sua gravidade e permite uma recuperação mais rápida do tecido (MARX; CILLO; ULLOA, 2007). Comparando em relação a pacientes com câncer, os quais recebem formulações intravenosas, o risco de um paciente com osteoporose, que utiliza bifosfonato oral desenvolver BRONJ é considerada 100 vezes menor (RUGGIERO et al., 2014).

Nesse sentido, a pequena biodisponibilidade e as baixas doses de uso dos bifosfonatos orais explicam a relativa baixa incidência de casos de BRONJ. Contudo, a ocorrência desse

efeito adverso deve aumentar com o passar do tempo, visto que a prescrição desses fármacos está crescendo (YAROM et al., 2007).

A baixa prevalência de BRONJ ocasionada por bifosfonatos orais pode ser explicada:

- Pela biodisponibilidade dos bifosfonatos orais no tecido ósseo, a qual é extremamente reduzida (em torno de 1%);
- Pela pobre absorção através do trato gastrointestinal, justificada por meio da farmacocinética;
- Pela dose (quantidade) administrada, uma vez que é necessário um número muito grande de doses do fármaco para que seja acumulada uma quantidade tóxica no tecido ósseo.

Quanto maior o tempo de uso das drogas de formulação oral, maior o grau de dor, infecção e exposição óssea. A prevalência de BRONJ aumenta drasticamente após 3 a 5 anos de terapia com bifosfonatos orais. Em vista disso, a duração do uso de bifosfonato oral é considerada como fator de risco fundamentalmente relevante para o desenvolvimento de BRONJ (RUGGIERO et al., 2014; MARX; CILLO; ULLOA, 2007). Outras características como diabetes, uso de corticosteroides, tabagismo, álcool, quimioterápicos, idade avançada e pobre higiene oral estão associadas ao risco de BRONJ (NEVILLE et al., 2009). Por isso, o profissional deve sempre considerar esses fatores durante o cuidado do paciente usuário de bifosfonato oral, que irá sofrer algum procedimento dentário invasivo (principalmente exodontia ou instalação de implante), mesmo que ocorra em um período inferior a 3 anos de terapia com o fármaco.

Um tema ainda controverso como uma das estratégias adotadas na prevenção e no tratamento da BRONJ é o “*drug holiday*”, ou seja, a interrupção do uso do bifosfonato oral por determinado período de tempo (RUGGIERO et al., 2014). A AAOMS recomenda o “*drug holiday*” três meses antes e três meses após algum procedimento dentário de baixo risco. Todavia, estudos a longo prazo são necessários para estabelecer a real eficácia dessa conduta (RUGGIERO et al., 2009). Sabe-se que a meia-vida do alendronato no tecido ósseo ultrapassa 10 anos, ou seja, nesse período é possível que o fármaco continue sendo metabolizado e, conseqüentemente, permaneça desencadeando seus efeitos, os quais são cumulativos. Portanto, a cessação da droga ainda é discutível, uma vez que pode ser válida a suspensão, desde que em comum acordo com o médico. Outro elemento a ser considerado nesse momento, é a relação risco-benefício da cessação da terapia, ou seja, deve-se pensar se essa interrupção pode trazer algum prejuízo à doença sistêmica do paciente, como um aumento na

possibilidade de fraturas ósseas no caso de osteoporose. Por esse motivo, a comunicação entre o cirurgião-dentista e o médico prescritor deve ser direta.

Se em algum caso o médico julgar que o “*drug holiday*” de um bifosfonato oral pode prejudicar o tratamento da doença de um paciente e não puder ser considerada a substituição desse fármaco por outra droga alternativa (não bifosfonato), o cirurgião-dentista deve alterar seu plano de tratamento. Tendo em vista a relação risco-benefício para o paciente nesse momento, procedimentos invasivos de urgência devem ser realizados com cautela e o indivíduo deve ser alertado dos riscos envolvidos (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Assim como a realização de cirurgias dentoalveolares nos usuários de bifosfonatos orais não é uma contraindicação absoluta, a instalação de implantes dentários mostra-se passível de osseointegração. Todavia, ressalta-se a importância e necessidade de cuidados no manejo do paciente para que isso seja possível. Dessa forma, pode-se citar como medidas de precaução o fechamento da ferida operatória em primeira intenção, cirurgia minimamente traumática, cobertura antibiótica e possibilidade de aplicar o “*drug holiday*”. Também, deve-se lançar mão de uma anamnese detalhada, investigando possíveis fatores de risco, como uso de corticosteroides, doenças concomitantes, histórico odontológico, hábitos nocivos e dados a respeito da terapia com o bifosfonato oral. No mesmo sentido, a atenção com tratamentos que ultrapassem três anos de duração deve ser ainda maior, visto que a prevalência de BRONJ torna-se mais elevada após esse período (BELL; BELL, 2008; GRANT et al., 2008; LÓPEZ-CEDRÚN et al., 2013).

A prevenção da ocorrência de BRONJ nos pacientes que recebem bifosfonatos orais se dá a partir de um acompanhamento médico e odontológico do indivíduo. O cirurgião-dentista deve investigar tempo de tratamento, dose, indicação e uso de alguma medicação concomitante. Ademais, deve ser realizado um exame odontológico completo e tratamento dentário prévio, se necessário, a fim de manter a saúde bucal do paciente e evitar futuras intervenções (MARX; CILLO; ULLOA, 2007; ASSAEL, 2009).

O tratamento odontológico rotineiro não está contraindicado nesses indivíduos. No entanto, se necessária a execução de algum procedimento dentoalveolar mais invasivo, o paciente deve ser alertado dos possíveis riscos e aconselha-se o fornecimento de um termo de consentimento livre e esclarecido, além dos cuidados já anteriormente mencionados (NEVILLE et al., 2009; RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

A utilização de testes com biomarcadores de remodelação óssea é apontada como auxiliar na tomada de decisões clínicas no tratamento de pacientes expostos aos fármacos orais. O *C-terminal telopeptide* (CTX) é um biomarcador indicado para avaliar a remodelação

óssea de pacientes em uso de bifosfonatos orais. Marx, Cillo e Ulloa (2007) determinaram os valores de referência do exame relacionados ao risco de desenvolvimento de BRONJ:  $\geq 150$  pg/mL como baixo risco, 100 a 150 pg/mL como risco moderado e  $\leq 100$  pg/mL como risco elevado. Desde então, os estudos subsequentes utilizaram esses níveis como referência.

Dentre os diversos tipos de testes de biomarcadores de *turnover* ósseo disponíveis, o CTX sérico é considerado o mais sensível e específico para o colágeno do tipo I. Ele é considerado um preditor da resposta da densidade óssea frente à terapia com bifosfonatos (LEE; SUZUKI, 2009; BAIM; MILLER, 2009).

O fato de a incidência de BRONJ com uso de bifosfonatos orais ser extremamente baixa dificulta a execução de ensaios clínicos para estudo do teste CTX como preditor de BRONJ (BAIM; MILLER, 2009). Uma das limitações percebidas na literatura são as pequenas amostras utilizadas nos estudos.

O teste CTX deve ser realizado sob parâmetros controlados. Portanto, recomenda-se que, tanto as amostras de urina, quanto as de sangue, sejam coletadas com o paciente em jejum no período da manhã, uma vez que essa condição diminui a amplitude das variações diurnas e, conseqüentemente, aumenta a sensibilidade do exame. Sabe-se que o estado de jejum pode diminuir em até um quarto a variação circadiana (QVIST et al., 2002). Ambas as formas de obtenção de amostras, isto é, sangue e urina são capazes de refletir as alterações de remodelação óssea nos pacientes (KAWANA et al., 2002).

Os protocolos atuais indicam que o exame CTX deve ser solicitado para aqueles pacientes que utilizam bifosfonatos orais por mais de três anos, bem como para os que fazem uso da droga por menos de três anos concomitantemente ao emprego de corticosteroides ou quimioterápicos para fins de prevenção. Já para os pacientes que apresentam a BRONJ estabelecida, o CTX é indicado para a tomada de cuidados paliativos. Se a osteonecrose não se resolver mesmo com o “*drug holiday*”, o debridamento da ferida está indicado quando o valor de CTX estiver em níveis considerados seguros, ou seja, superiores a 150 pg/mL (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Sugere-se que os valores de CTX podem estar associados ao número de lesões e estadiamento da BRONJ. No entanto, não se pode afirmar que baixos níveis de CTX estejam correlacionados a sinais clínicos mais severos (KWON et al., 2009) e que a cicatrização dentoalveolar é possível mesmo com o paciente dentro da zona risco para BRONJ no teste CTX ( $< 150$  pg/mL) (FLEISHER et al., 2010).

O emprego de prednisona ou algum outro corticosteroide concomitante ao uso de bifosfonato oral pode causar uma maior supressão do *turnover* ósseo e um atraso na

recuperação dessa remodelação durante o “*drug holiday*”. Nota-se que nessa situação o exame CTX também é capaz de mensurar uma resposta à cicatrização óssea durante o período de cessação do fármaco (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Esse exame tem sido indicado para auxiliar o cirurgião-dentista na tomada de decisões quanto ao manejo de pacientes em tratamento com bifosfonatos orais, os quais requerem alguma intervenção por meio de procedimento dentoalveolar, bem como identificar pacientes em zona de risco. No entanto, o teste CTX isoladamente ainda não pode ser considerado como preditor do risco de desenvolvimento de BRONJ nesses casos (KUNCHUR et al., 2009; FERNÁNDEZ et al., 2012; FERNÁNDEZ et al., 2009; CARINI et al., 2012; O’CONNELL; IKEAGWANI; KEARNS, 2012; HUTCHESON et al., 2014; KWON et al., 2009; KWON et al., 2010; LEE; SUZUKI, 2010; LEE; SUZUKI, 2009; LAZAROVICI et al., 2010; KIM et al., 2013).

Diversos autores propõem que mais estudos necessitam ser delineados e com amostras maiores a fim de encontrar uma associação direta entre a utilização do CTX para prever o risco de osteonecrose em usuários de bifosfonatos orais (FERNÁNDEZ et al., 2012a; O’CONNELL; IKEAGWANI; KEARNS, 2012). Além disso, o exame não parece ser economicamente viável, isto é, significa um gasto desnecessário frente ao seu suposto benefício (LEE; SUZUKI, 2010). Faz-se necessário ressaltar que a investigação a cerca da confiabilidade do exame em relação ao prognóstico dos usuários de formulações farmacológicas especificamente orais é recente e a maioria dos estudos é desenvolvida com fármacos de via intravenosa.

Neste trabalho realizou-se um levantamento envolvendo cinco grandes laboratórios de análises clínicas do município de Porto Alegre a fim de investigar se eles disponibilizam o exame CTX e qual o seu custo. Os resultados demonstraram que desses, apenas dois laboratórios executam o teste sérico, o qual tem um valor de R\$135,00 e R\$190,00, respectivamente. Os outros três laboratórios consultados não tinham nem conhecimento do que se tratava quando questionados. Isso corrobora com os achados da literatura, que afirmam que o teste CTX tem alto custo, ainda permanece como um exame pouco difundido e poucos laboratórios conhecem.

Os cirurgiões-dentistas devem estar atentos à condição do seu paciente e manter uma relação de diálogo com o médico responsável a fim de considerar os fatores de risco durante o planejamento e execução do tratamento. Nesse sentido, o teste CTX torna-se uma ferramenta clínica para auxiliar no manejo do indivíduo, embora sua confiabilidade como preditor do risco de BRONJ ainda não seja comprovada.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A BRONJ é o efeito colateral mais grave que um paciente usuário de bifosfonato oral pode desenvolver após um procedimento dentoalveolar invasivo. Sabe-se que a prevalência desse agravo é extremamente baixa nesses casos devido às características do fármaco. No entanto, a ampla utilização dessa droga via oral para fins de tratamento de doenças ósseas recorrentes, como osteoporose e osteopenia, está incrementando o número de casos ao longo do tempo;
- A duração da terapia com bifosfonato oral por mais de três anos e a associação de comorbidades são considerados os fatores de risco mais importantes para o desencadeamento de BRONJ no indivíduo;
- Como alternativa de prevenção e tratamento da BRONJ apresenta-se o “*drug holiday*” (cessação do fármaco por determinado período de tempo). Todavia, essa estratégia ainda permanece em discussão, uma vez que os bifosfonatos orais têm uma meia-vida longa no tecido ósseo, seus efeitos são cumulativos ao longo do tempo e a parada do uso poderia prejudicar o tratamento médico. Além disso, completa anamnese, acompanhamento médico e odontológico são fundamentais no manejo do sujeito;
- A execução de exodontias e a instalação de implantes dentários podem ser realizadas nos pacientes que utilizam bifosfonatos orais, desde que haja um correto manejo do indivíduo no pré, trans e pós-operatório. Salienta-se a necessidade de cuidado ainda maior naqueles que usam a droga por mais de três anos;
- Quanto ao emprego do teste CTX, biomarcador da remodelação óssea, para fins de prevenção, a literatura indica seu uso em pacientes usuários de bifosfonatos orais por mais de três anos ou menos que três anos, mas com uso associado de corticoides, bem como para cuidados paliativos nas situações em que a BRONJ já estiver presente;
- Através do exame CTX é possível identificar pacientes em zona de risco para o desenvolvimento de BRONJ;
- Além do exame CTX, o cirurgião-dentista deve realizar uma investigação detalhada acerca do histórico médico e odontológico do paciente como parte de seu manejo a fim de evitar a ocorrência da BRONJ, isto é, o CTX não deve ser usado de maneira isolada pelo profissional. Deve-se investigar a utilização de corticoides, álcool, tabagismo, idade, higiene bucal, entre outras possíveis comorbidades. A solicitação desse teste também requer avaliação quanto ao seu custo-benefício;

- Até o presente momento o teste CTX é tido como um aliado nas tomadas de decisões a respeito do cuidado do paciente. Todavia, o teste não é capaz de realizar um prognóstico do risco de desenvolvimento de BRONJ em um usuário de bifosfonato oral.

## REFERÊNCIAS

- ALLEN, M. R.; BURR, D. B. Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 66, no. 5, p. 987-994, May 2008.
- AGUIRRE, J. I. et al. Effects of alendronate on bone healing after tooth extraction in rats. **Oral Dis.**, Hampshire, v. 16, no. 7, p. 674-685, Oct. 2010.
- ASSAEL, L. A. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, no. 5, suppl. 1, p. 35-43, May 2009.
- BAGAN, J. V. et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 34, no. 2, p. 120-123, Feb. 2005.
- BAIM, S.; MILLER, P. D. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. **J. Bone Miner. Res.**, Washington, v. 24, no. 4, p. 561-574, Apr. 2009.
- BELL, B. M.; BELL, R. E. Oral Bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 66, no. 5, p. 1022-1024, May 2008.
- BONE, H. G. et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 350, no. 12, p. 1189-1199, Mar. 2004.
- CARINI, F. et al. Surgical protocol in patients at risk for bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: clinical use of serum telopeptide CTX in preventive monitoring of surgical risk. **Ann. Stomatol.**, Roma, v. 3, no. 1, p. 31-36, Jan./Mar. 2012.
- CHAILURKIT, L. et al. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: an experience in a clinical laboratory. **Clin. Chem.**, Baltimore, v. 47, no. 6, p. 1083-1088, June 2001.
- CHAPURLAT, R. D. et al. Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study. **Bone**, New York, v. 27, no. 2, p. 283-286, Aug. 2000.
- DRAKE, M. T.; CLARKE, B. L.; KHOSLA, L. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 83, no. 9, p. 1032-1045, Sept. 2008.
- FERNÁNDEZ, A. J. F. et al. Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Valencia, v. 17, no. 3, p. e367-e370, May 2012a.
- FERNÁNDEZ, A. J. F. et al. Bone necrosis around dental implants: a patient treated with oral bisphosphonates, drug holiday and no risk according to serum CTX. **J. Clin. Exp. Dent.**, Spain, v. 4, no. 1, p. e82-e85, Feb. 2012b.

FLEISCH, H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 19, no.1, p. 80-100, Feb. 1998.

FLEISHER, K. E. et al. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, Saint Louis, v. 110, no. 4, p. 509-516, Oct. 2010.

FRIEDLANDER, A. H. et al. High C-terminal cross-linking telopeptide levels are associated with a minimal risk of osteonecrosis of the jaws in patients taking oral bisphosphonates and having exodontia. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, p. 1-6, Apr. 2015. No prelo.

GARNERO, P.; BOREL, O.; DELMAS, P. D. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. **Clin. Chem.**, Baltimore, v. 47, no. 4, p. 694-702, Apr. 2001.

GRANT, B. T. et al. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 66, no. 2, p. 223-230, Feb. 2008.

GREENSPAN, S. L.; ROSEN, H. N.; PARKER, R. A. Early changes in serum N-telopeptide and C-telopeptide cross-linked collagen type 1 predict long-term response to alendronate therapy in elderly women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 85, no. 10, p. 3537-3540, Oct. 2000.

HOLZINGER, D. et al. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 72, no. 10, p. 1937.e1-1937.e8, Oct. 2014.

HUTCHESON, A. et al. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 72, no. 8, p. 1456-1462, Aug. 2014.

JEFFCOAT, M. K. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v. 21, no. 3, p. 349-353, May/June 2006.

KASAI, T; POGREL, A.; HOSSAINI, M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. **J. Calif. Dent. Assoc.**, Sacramento, v. 37, no. 1, p. 39-42, Jan. 2009.

KAWANA, K. et al. Comparison of serum and urinary C-terminal telopeptide of type I collagen in aging, menopause and osteoporosis. **Clin. Chim. Acta**, Amsterdam, v. 316, no. 1-2, p. 109-115, Feb. 2002.

KIM, J. W. et al. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. **Bone**, New York, v. 57, no. 1, p. 201-205, Nov. 2013.

KUMAR, V. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 138, no. 5, p. 602-609, May 2007.

- KUNCHUR, R. et al. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, no. 6, p. 1167-1173, June 2009.
- KWON, Y. D. et al. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, no. 12, p. 2644-2648, Dec. 2009.
- KWON, Y. D. et al. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? **Clin. Oral Impl. Res.**, Copenhagen, v. 22, no. 1, p. 100-105, Jan. 2011.
- LAZAROVICI, T. S. et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 68, no. 9, p. 2241-2247, Sept. 2010.
- LEE, C. Y. S.; SUZUKI, J. B. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part I: biological concepts with a review of the literature. **Implant Dent.**, Baltimore, v. 18, no. 6, p. 492-500, Dec. 2009.
- LEE, C. Y. S.; 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 Dent.**, Baltimore, v. 19, no. 1, p. 29-38, Feb. 2010.
- LÓPEZ-CEDRÚN, J. L. et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Edinburgh, v. 51, no. 8, p. 874-879, Dec. 2013.
- MAAHS, M. A. P. et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis. **Rev. Odonto Cienc.**, Porto Alegre, v. 24, no. 4, p. 337-344, 2009.
- MAAHS, M. P. et al. Association between bisphosphonates and jaw osteonecrosis: a study in wistar rats. **Head Neck**, New York, v. 33, no. 2, p. 199-207, Feb. 2011.
- MARX, R. E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 63, no. 11, 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. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, no. 12, p. 2397-2410, Dec. 2007.
- MAWARDI, H. et al. A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 90, no. 11, p. 1339-1345, Nov. 2011.
- MOZATTI, M.; ARATA, V.; GALLESIO, G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. **Osteoporos. Int.**, London, v. 24, no.5, p. 1707-1712, May 2013.

NETO, N. C. et al. Is rheumatoid arthritis a risk factor for oral bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws? **Med. Hypotheses**, New York, v. 77, no 5., p. 905-911, Sept. 2011.

NEVILLE, B W. et al. Lesões físicas e químicas. In: \_\_\_\_\_. **Patologia oral e maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. Cap. 8, p. 287-330.

O'CONNELL, J. E.; IKEAGWANI, O.; KEAMS, G. J. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? **Ir. J. Med. Sci.**, Dublin, v. 181, no. 2, p. 237-242, June 2012.

PASOFF, M. C-terminal cross-linking telopeptide as a serologic marker for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: review of 2 cases. **J. Can. Dent. Assoc.**, Ottawa, v. 79, p. 1-11, 2013.

PAZIANAS, M. et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. **Clin. Ther.**, Princeton, v. 29, no. 8, p. 1548-1558, Aug. 2007.

QVIST, P. et al. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTX): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. **Bone**, New York, v. 31, no. 1, p. 57-61, July 2002.

RESZKA, A. A.; RODAN, G. A. Bisphosphonate mechanism of action. **Curr. Rheumatol. Rep.**, Philadelphia, v. 5, no. 1, p. 65-74, Jan. 2003.

RODAN, G. A.; FLEISCH, H. A. Bisphosphonates: mechanisms of action. **J. Clin. Invest.**, New Haven, v. 97, no. 12, p. 2692-2696, June 1996.

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

ROSEN, H. N. et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v. 66, no. 2, Feb. 2000.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, no. 12, p. 2698-2709, Dec. 2009.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 72, no. 10, p. 1938-1956, Oct. 2014.

RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 62, no. 5, p. 527-534, May 2004.

RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, Saint Louis, v. 102, no. 4, p. 433-441, Oct. 2006.

SHARMA, D. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. **Vasc. Cell**, London, v. 5, no. 1, p. 1-8, Jan. 2013.

YAMAZAKI, T. et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 41, no. 11, p. 1397-1403, Nov. 2012.

YAROM, N. et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. **Osteoporos. Int.**, London, v. 18, no. 10, p. 1363-1370, Oct. 2007.

WOOD, J. et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v. 302, no. 3, p. 1055-1061, Sept. 2002.