



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO DE MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE MAXILAR ASSOCIADA A BISFOSFONATOS
EM PACIENTES COM OSTEOPOROSE**

Trabalho submetido por
Catarina Isabel Rosa Cardoso
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE MAXILAR ASSOCIADA A BISFOSFONATOS
EM PACIENTES COM OSTEOPOROSE**

Trabalho submetido por
Catarina Isabel Rosa Cardoso
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor António Lourenço Cunha Monteiro

outubro de 2016

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor António Lourenço Cunha Monteiro, pelo apoio e disponibilidade demonstrados ao longo da realização deste projeto.

A todos os Professores que contribuíram para a minha formação profissional, agradeço os ensinamentos adquiridos.

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, pelos últimos cinco anos e por todas as experiências e aprendizagens que me proporcionou.

A todos os meus amigos e colegas, os de sempre e os que fiz na faculdade, que sempre me apoiaram incansavelmente e que fizeram parte da minha vida, tanto nos bons como nos maus momentos.

À minha colega de box, pela paciência e companheirismo demonstrados nos momentos extravagantes, nos momentos sérios e nos momentos de responsabilidade, que continuemos a brigar e a rir nos muitos anos e situações que se avizinham.

À minha família, e aos que considero como tal, pelo apoio e motivação que sempre me deram ao longo de todo este percurso.

Por fim, mas em primeiro lugar, aos meus pais e irmã, a quem devo tudo o que sou. São o meu exemplo e maior orgulho.

Os meus maiores agradecimentos.

RESUMO

Os bisfosfonatos formam uma classe de substâncias químicas que agem como inibidores da reabsorção óssea. São utilizados para o tratamento da osteoporose e são também administrados em diferentes patologias ósseas onde há uma grande atividade osteoclástica.

A rápida disseminação dos bisfosfonatos pelas várias áreas da medicina ocorreu com o aumento das indicações para a sua utilização. Com este aumento começaram-se a tornar evidentes os seus efeitos adversos, sendo o mais importante para este trabalho, a osteonecrose maxilar.

O quadro clínico desta patologia está relacionado com o défice na higiene oral e mais ainda com a manipulação de tecidos, como em extrações dentárias ou procedimentos cirúrgicos pequenos nos maxilares. A preparação e instrução do médico dentista para esta patologia é fundamental para que seja efetuado um correto diagnóstico e aplicadas as medidas preventivas mais adequadas.

Este trabalho de revisão bibliográfica visa abordar os métodos atuais de prevenção, diagnóstico e tratamento desta patologia, tendo em conta que há ainda na comunidade científica, alguma controvérsia sobre qual o caminho mais adequado a seguir para a obtenção de sucesso clínico.

Palavras-chave: bisfosfonatos, BRONJ, osteonecrose do maxilar, osteoporose

ABSTRACT

Bisphosphonates are a class of therapeutical substances that can act like inhibitors of bone resorption. They are used for osteoporosis treatment and other bone pathologies with a large osteoclastic activity.

The fast spread of bisphosphonates occurred with an increase of the using indications in other medical fields. This increase shows us many adverse effects, and one of the most important to this lecture, osteonecrosis of the jaw.

The clinical panoram to this oral disease is related to deficient oral hygiene and invasive procedures like tooth extractions and minor surgeries. The instruction and preparation of the dentist it's essential to reach a correct diagnosis and to apply an appropriate preventive treatment.

This lecture review aims to address the actual methods to prevention, diagnosis and treatment of this oral disease, bearing there still is in scientific community controverse ideas about how to achieve the most appropriate way to a successful clinical treatment.

Keywords: biphosphonates, BRONJ, osteonecrosis of the jaw, osteoporosis

ÍNDICE

I	INTRODUÇÃO.....	13
II	DESENVOLVIMENTO.....	17
2.1	Osteoporose	17
2.1.1	Composição e função do esqueleto	17
2.1.2	Modelação e remodelação óssea.....	17
2.1.3	Definição	18
2.1.4	Fisiopatologia	19
2.1.5	Classificação.....	20
2.1.6	Prevenção.....	20
2.1.7	Diagnóstico.....	21
2.1.8	Fatores de risco.....	22
2.1.9	Tratamento.....	23
2.1.9.1	Vitamina D	23
2.1.9.2	Cálcio.....	24
2.1.9.3	Calcitonina.....	24
2.1.9.4	Denosumab	24
2.1.9.5	Análogos da PTH – teriparatide e PTH 1-84.....	25
2.1.9.6	Reposição hormonal – estrogénios e moduladores.....	25
2.1.9.7	Seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs).....	25
2.1.9.8	Ranelato de estrôncio.....	25
2.1.9.9	Bisfosfonatos	26
2.2	Bisfosfonatos	26
2.2.1	Evolução histórica	26
2.2.2	Estrutura química.....	27
2.2.3	Classificação	27
2.2.4	Mecanismo de ação	29
2.2.5	Farmacocinética.....	30
2.2.6	Indicações	30
2.2.6.1	BFs de administração oral	31
2.2.6.2	BFs de administração intravenosa	31
2.2.7	Efeitos adversos.....	31
2.3	Osteonecrose.....	34

2.3.1	Definição	34
2.4	Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos.....	34
2.4.1	Definição	34
2.4.2	Fisiopatologia	35
2.4.3	Diagnóstico.....	38
2.4.3.1	Exames de imagem.....	38
2.4.3.2	Exames laboratoriais.....	39
2.4.3.3	Sinais clínicos	41
2.4.4	Estágios da BRONJ	44
2.4.5	Fatores de risco	47
2.4.5.1	Fatores de risco associados ao medicamento:	48
2.4.5.2	Fatores de risco locais:	48
2.4.5.3	Fatores de risco demográficos e sistêmicos:.....	49
2.4.5.4	Fatores de risco genéticos:.....	49
2.4.6	Prevenção/Tratamento	50
2.4.6.1	Cessaçãõ da medicação antes das extrações dentárias ou outros procedimentos que envolvam trauma ósseo	51
2.4.6.2	Objetivos do tratamento:	52
2.4.6.3	Pacientes que vão iniciar o tratamento para a OP	52
2.4.6.4	Pacientes assintomáticos sob terapia para a OP	53
2.4.6.5	Pacientes com BRONJ estabelecida	54
2.4.6.6	Estratégias de tratamento específicas para cada estágio:.....	55
2.4.6.7	Estratégias alternativas de abordagem.....	57
III	CONCLUSÃO.....	61
IV	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – T-score aplicado a mulheres pós-menopausa e homens ≥ 50 anos.	22
Tabela 2 – T-score aplicado a mulheres pós-menopausa e homens ≥ 50 anos.	22
Tabela 3 – Fatores de risco que influenciam o aparecimento de OP.....	23
Tabela 4 – Tipos de BFs existentes, nomes genéricos e comerciais, estrutura química, potência relativa ao etidronato e as suas vias de administração.	28
Tabela 5 – Diferença na apresentação clínica da osteonecrose maxilar associada a BFs orais e intravenoso	37
Tabela 6 - Diagnóstico diferencial da BRONJ.	43
Tabela 7 - Estágios da BRONJ descritos por Ruggiero em 2007.....	45
Tabela 8- Estágios e estratégias de tratamento para a BRONJ segundo a AAOMS	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Osso saudável, à esquerda, comparado com osso osteoporótico, à direita, numa visão microscópica.	19
Figura 2 – Estrutura do pirofosfato e bifosfonato.	27
Figura 3 – Ortopantomografia inicial, no momento de diagnóstico de BRONJ..	38
Figura 4- Corte axial da mandíbula numa TC. Observa-se a necrose no osso medular e em ambas as corticais (asteriscos)..	39
Figura 5 – RM da mandíbula, observa-se a afeção do osso pela osteonecrose que se estende pela cortical do osso afetando os tecidos moles (setas)..	39
Figura 6 – Osso necrótico com lacunas desprovidas de osteócitos e presença de colónias de actinomyces em contacto com o osso..	40
Figura 7 – Exposição óssea no momento de diagnóstico de BRONJ.....	43
Figura 8 – Estágios da BRONJ. A) Estágio inicial, sem osso necrótico visível; B) Estágio 1, área de osso necrótico exposto, paciente não apresenta sintomas; C) Estágio 2, área mais extensa de osso necrótico exposto, paciente apresenta sintomas; D) Estágio 3, presença de fistula extra-oral (cutânea)..	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS – *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

ATM – Articulação Temporomandibular

ATP – Adenosina Trifosfato

BFs – Bisfosfonatos

BMP – Proteína morfogénica do osso

BRONJ – Osteonecrose Maxilar Associada a Bisfosfonatos

CTX – Telopéptido carboxiterminal do colagénio tipo I

DEXA – Absorciometria Radiológica de Energia Dupla

DMO - Densidade Mineral Óssea

HBO – Oxigénio Hiperbárico

IV – Intravenoso

LLLT – Laser de baixa intensidade

L-PRF – Concentrado de plaquetas rico em leucócitos e fibrina

OCMR – Osteomielite Crónica Multifocal Recorrente

OMS – Organização Mundial de Saúde

OP – Osteoporose

PTH – Paratormona

PRP – Plasma rico em plaquetas

PRF – Plasma rico em fibrina

R1 – Cadeia lateral 1

R2 – Cadeia lateral 2

RANKL – Recetor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B

RFA – Resposta de Fase Aguda

RM – Ressonância Magnética

Rx – Raio-x

SERMs – Seletivos dos Recetores de Estrogénio

SNP – Polimorfismo de nucleótido único

TC – Telerradiografia Computadorizada

TSH - Hormona Tireotrófica

I INTRODUÇÃO

Osteoporose (OP) é definida como uma doença sistêmica do esqueleto caracterizada por baixa densidade óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com um consequente aumento da fragilidade e possível fratura do osso (Kanis et al., 2013), é uma condição clínica rara caracterizada pela diminuição do aporte sanguíneo, com inibição da osteoblastogênese e aumento da apoptose dos osteócitos (Olate, Uribe, Martinez, Almeida, & Unibazo, 2014). Tratando-se de uma doença a que tanto mulheres no período pós-menopausa como homens idosos estão predispostos e tendo em conta o envelhecimento da população, a tendência será para um aumento exponencial do número de pessoas afetadas por esta doença, nos anos que se avizinham (Saavedra, Freitas, Braga, & Carvalho, 2016).

A OP pode surgir em consequência de outras doenças, tais como doença inflamatória intestinal, cirrose, pode resultar de alguns tipos de medicação, como por exemplo, esteroides ou ser um simples produto dos mecanismos pós-menopáusicos. Bisfosfonatos (BFs) orais, como o alendronato e o ibandronato foram indicados pela *US Food and Drug Administration* para o tratamento desta patologia (Chiu, Chiang, Chuang, & Chang, 2010).

Os BFs, antes denominados difosfatos, foram sintetizados por cientistas alemães no início do século XIX, com o objetivo de prevenir o depósito industrial de carbonatos de cálcio nas chaminés, pois estes possuíam a capacidade de inibir a formação de depósitos de cálcio em diferentes superfícies (Jorge & Pedro, 2013).

Na vertente médica os BFs vêm sendo utilizados desde 1960, inicialmente na inibição da conversão de fosfato de cálcio amorfo em hidroxiapatite, por terem uma grande afinidade com o tecido ósseo, sendo que este processo resultava na redução da velocidade da dissolução dos cristais ósseos. Posteriormente foram introduzidos no mercado, como alternativa terapêutica à substituição de hormonas para o tratamento da osteoporose pós-menopausa e/ou certas doenças osteolíticas (Jorge & Pedro, 2013). Hoje em dia, são receitados para o tratamento de osteoporose nas mulheres em fase pós-menopausa, também para aumentar a massa óssea em homens com osteoporose e em osteoporose induzida por glucocorticóides. Para além destas utilizações, são também administrados em diferentes patologias ósseas onde há uma grande atividade

osteoclástica, sendo algumas delas, mieloma múltiplo, doença de Paget, osteogénese imperfeita, displasia fibrosa, metástases ósseas de neoplasias de pulmão, mama e próstata (Brozowski, Traina, Deboni, Marques, & Naclério-Homem, 2012; Jorge & Pedro, 2013; Oliveira, Mendonça, Masocatto, Oliveira, & Jardim, 2015).

A expansão rápida nas indicações de uso para os BFs resultou na sua disseminação por várias áreas da medicina (Siddiqi, Payne, & Zafar, 2009). Nos finais do ano 2003 foram publicados os primeiros casos de exposição óssea nos maxilares associada ao uso de BFs intravenosos, a que se deu o nome de osteonecrose maxilar associada a bisfosfonatos (BRONJ). Até 2006, pensava-se que BFs administrados por via oral protegiam os ossos longos e a coluna vertebral, no entanto começaram a ser publicados casos em que paciente tratados com BFs orais durante um período de tempo prolongado apresentavam fraturas espinais espontâneas e ausência de consolidação do osso num período de seguimento de dois anos (Joshi Otero et al., 2011).

A BRONJ é um tipo de osteomielite crónica de progressão lenta cuja reabilitação de forma espontânea é difícil, por sua vez a osteomielite crónica multifocal recorrente (OCMR) é uma doença auto-inflamatória caracterizada por lesões ósseas recorrentes e multifocais com quadros de melhoria e de agravamento (Ferraria et al., 2014; Vigueras, Salas, & López-López, 2011). De forma a diferenciar a BRONJ de outras osteonecroses dos maxilares com atraso no processo de regeneração, a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) propôs três critérios de identificação, primeiro os pacientes devem ter sido ou estão presentemente submetidos a terapia com BFs; em segundo lugar a zona necrótica do osso exposto na região maxilofacial deve ter persistido mais de oito semanas após ter sido diagnosticada; finalmente, o paciente não deve ter historial de radioterapia da cabeça e pescoço (Chiu et al., 2010).

Os primeiros casos de BRONJ foram publicados em 2003, expondo alterações importantes associadas ao uso de BFs (Marx, 2003). O seu quadro clínico está relacionado com o défice na higiene oral e mais ainda com a manipulação de tecidos, como em extrações dentárias ou procedimentos cirúrgicos pequenos nos maxilares (Olate et al., 2014).

A BRONJ caracteriza-se na maior parte dos casos por dor, edema, eritema, exsudado da mucosa, ulceração dos tecidos moles, supuração, presença de fístulas e mobilidade, temos assim, uma variada apresentação clínica. Nas situações em que a zona necrótica afeta a maxila, podem ocorrer episódios de sinusite maxilar crónica derivada da

osteonecrose (Coelho, Gomes, & Fernandes, 2010b). A forma clínica mais encontrada é representada por uma área de mucosa ulcerada e osso desvitalizado exposto, osso este que apresenta uma descoloração em tons de amarelo e cujas áreas de tecido envolvente estão muitas vezes inflamadas devido a alguma infecção secundária, tornando-se doloroso, no entanto não existe nem dor, nem hemorragia à sondagem. Inicialmente o osso exposto apresenta uma superfície lisa, com o avançar da necrose a superfície torna-se rugosa, provavelmente devido a fraturas que ocorram durante o processo mastigatório. A necrose do osso é tipicamente progressiva, e com o envolvimento subsequente dos dentes adjacentes, leva muitas vezes ao compromisso da higiene oral das zonas mais próximas. Esta higiene precária leva ao aumento de focos de infecção que por sua vez aumentam as áreas de necrose resultando muitas vezes no aumento de mobilidade dentária e consequente perda das mesmas (Migliorati, Schubert, Peterson, & Seneda, 2005b).

Tendo em conta que em muitos casos a necrose não tem cura, que o prognóstico do paciente é limitado e que a indicação de tratamento é sintomática, o objetivo do mesmo pode variar entre curar completamente a mucosa, manter a exposição óssea assintomática, travar a progressão da doença ou mesmo manter a exposição óssea com episódios de repetição inflamatórios. A maior parte dos autores são defensores de um tratamento conservador, evitando desbridamentos agressivos devido a possíveis recidivas e sequelas posteriores, já que todo o osso pode ser afetado e que se corre o risco de aumentar o tamanho da lesão, no entanto, existe dificuldade em tratar as zonas afetadas sem tratamentos mais invasivos (Coelho et al., 2010b; Joshi Otero et al., 2011).

- **Metodologia de pesquisa bibliográfica**

Para a realização desta monografia definiu-se em primeiro lugar o conceito da pesquisa e quais os objetivos a que se queriam responder, sendo estes a apresentação e caracterização da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de BFs em pacientes com OP, bem como o seu tratamento e possíveis métodos preventivos para esta patologia.

Após a definição do problema e traçados os objetivos de pesquisa que direcionariam o processo de pesquisa científica, foram inseridas as palavras-chave a pesquisar na base de dados *on-line PubMed*: “osteonecrosis of the jaw”, “biphosphonates”, “BRONJ” e “osteoporosis”. Dos artigos encontrados, foi dada preferência ao mais recentes, com data de publicação dos últimos cinco a dez anos excepcionando alguns dado o grau de relevância para o desenvolvimento deste trabalho.

No que diz respeito à gestão e organização de citações e referências bibliográficas recorreu-se ao programa *Mendeley* versão 1.16.1.

II DESENVOLVIMENTO

2.1 Osteoporose

Com o envelhecimento da população, a osteoporose está a tornar-se uma condição muito comum, particularmente em mulheres em fase pós-menopausa, torna os ossos muito mais frágeis aumentando exponencialmente o risco de fratura óssea. É então importante, seguir um estilo de vida apropriado com medicação adequada de forma a prevenir possíveis complicações (Pharmacien, 2014).

2.1.1 Composição e função do esqueleto

O tecido ósseo é um tecido conector formado por uma matriz extracelular mineralizada e células especializadas, sendo elas, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, é composto por matéria orgânica, na qual o colagénio é mais abundante, mas contendo também proteínas não estruturais como a osteocalcina, osteonectina, sialoproteínas, fatores de crescimento e proteínas séricas. O composto mais importante da matéria inorgânica é a hidroxiapatite, que se une às fibras de colagénio conferindo ao osso as suas características de rigidez, flexibilidade e resistência (Jorge & Pedro, 2013).

A principal função do esqueleto do ser humano é proporcionar suporte e estrutura aos tecidos moles do corpo (Rivadeneira & Mäkitie, 2016), a nível estrutural o esqueleto desempenha um papel muito importante na ancoragem das peças dentárias aos maxilares, função essa que envolve tecido ósseo, ligamento periodontal e o cimento da raiz dos dentes (Lerner, 2006). Tem também a função de proporcionar um reservatório mineral, em primeiro lugar para o cálcio e depois para o fósforo e magnésio. Estes minerais podem então ser mobilizados para manter a homeostasia do metabolismo mineral, mesmo às custas da integridade da estrutura óssea. Os ossos são também o local onde se depositam citoquinas e fatores de crescimento que após sofrerem reabsorção podem ser libertados e atuam a nível local e sistémico (Rivadeneira & Mäkitie, 2016).

2.1.2 Modelação e remodelação óssea

Ao longo da vida o esqueleto está constantemente a sofrer alterações de forma e a ser renovado através do processo de modelação e remodelação (Rivadeneira & Mäkitie, 2016). Remodelação óssea é o termo utilizado para descrever a relação entre a estrutura

interna do tecido ósseo e a carga mecânica que este suporta, já modelação óssea refere-se às leis que definem a forma externa do osso em função do uso mecânico (García-Aznar, Rueberg, & Doblare, 2005).

Modelação é o processo em que os ossos mudam a sua forma no geral em resposta a influências fisiológicas ou forças mecânicas, levando a um ajuste gradual do esqueleto às forças que encontra. Os ossos podem alargar ou mudar o seu eixo por remoção ou adição de tecido ósseo nas superfícies corretas, resultado da ação independente dos osteoblastos e osteoclastos em resposta às forças biomecânicas. Durante a modelação, a formação e reabsorção do osso não estão completamente ligadas, sendo que a modelação é menos frequente que a remodelação em adultos (Clarke, 2008).

A remodelação óssea começa antes do nascimento e continua até à morte, aumenta no período da menopausa e vai diminuindo ao longo do tempo, mas sempre a uma velocidade superior à que existia pré-menopausa (Clarke, 2008). Este processo é constituído por quatro fases, ativação, reabsorção, inserção e formação (Jorge & Pedro, 2013). É mediado por osteoblastos e osteoclastos e regulado por várias hormonas sistémicas e reguladores locais tais como o RANKL e a osteoprotegerina. Os osteoclastos e células estromais produzem o RANKL que ao se ligar ao respetivo recetor promove a osteoclastogénese e estimula a reabsorção óssea. De outra forma os osteoblastos e as células estromais produzem osteoprotegerina, que impede a ligação do RANKL ao seu recetor que por sua vez impede a formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos, favorecendo a formação óssea. Um desequilíbrio nos reguladores leva a que um dos processos, reabsorção ou formação, seja predominante. Os osteócitos, osteoblastos com diferenciação no final, são outro tipo de célula que participam no processo de remodelação óssea. Estas células têm um sistema lacuno-canalicular em que se posicionam nas lacunas da matriz óssea e comunicam com os osteoblastos e osteoclastos que se encontram à superfície, de forma a detetar pressões mecânicas e emitir sinais específicos para as células na superfície óssea (Saavedra et al., 2016).

2.1.3 Definição

OP é definida como uma doença sistémica do esqueleto caracterizada por baixa densidade óssea, e detioração da microarquitatura do tecido ósseo, com um consequente aumento da fragilidade do osso e risco de fratura do mesmo, existe um compromisso da

resistência óssea devido às propriedades que integra, a densidade e qualidade ósseas. É uma doença silenciosa até à ocorrência de fraturas, as quais resultam de traumatismos de baixo impacto, como quedas da própria altura, ou mesmo em atividades normais do quotidiano, pelo facto de o osso se encontrar enfraquecido (Kanis et al., 2013; Saavedra et al., 2016).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a OP é definida pela quantificação da densidade mineral óssea (DMO) (Tavares et al., 2007).

A nível microscópico pode observar-se que as placas de trabeculado ósseo individuais deixaram de existir, resultando numa arquitetura de estrutura enfraquecida com uma significativa redução de densidade, como se pode observar na figura 1. Esta evidência sugere que a rápida remodelação aumenta a fragilidade do osso e o seu risco de fratura (Cosman et al., 2014).

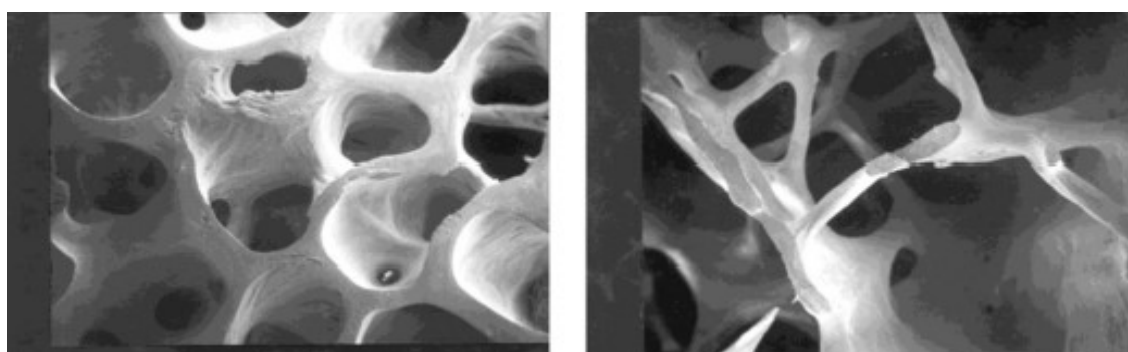


Figura 1 – Osso saudável, à esquerda, comparado com osso osteoporótico, à direita, numa visão microscópica. Adaptado de (Cosman et al., 2014).

2.1.4 Fisiopatologia

O processo de remodelação óssea que mantém o esqueleto saudável pode ser considerado um método de prevenção, visto que cria um ciclo de substituição de osso antigo por novo, porém existe a possibilidade de este equilíbrio ser alterado resultando numa maior remoção de osso antigo em comparação com a reposição de novo tecido ósseo (Cosman et al., 2014). Posto isto, a baixa densidade óssea pode ser uma consequência de diversos mecanismos patogénicos, tais como, falha em alcançar o pico de massa óssea durante o crescimento, aumento da reabsorção óssea em consequência de desregulações endócrinas das citocinas ou fatores de crescimento, e por fim, compromisso da formação óssea devido ao mau funcionamento dos osteoblastos ou à

falta de estímulo dos mesmos. A maior parte das doenças relacionadas com o esqueleto caracterizadas por baixa densidade óssea resultam então, de uma perturbação do equilíbrio entre a reabsorção e formação de osso no processo de remodelação óssea (Rivadeneira & Mäkitie, 2016).

2.1.5 Classificação

O esqueleto humano acumula osso até aos 30 anos, sendo que a massa óssea do homem é superior à da mulher. A partir desse ponto perde 0.3% por ano, no entanto na mulher essa perda ocorre principalmente nos 10 primeiros anos do período pós-menopausa tendo valores mais elevados na mulher sedentária (Gali, 2001).

A OP pode ser classificada em primária (idiopática) ou secundária. Por sua vez a OP primária subdivide-se em tipo I e tipo II. O tipo I é o tipo pós-menopausa, em que ocorre rápida perda óssea na mulher que acabou de passar pela menopausa, a falta de estrogénio leva a um aumento dos locais de remodelação devido à elevada produção de osteoclastos e diminuição da formação de novo tecido ósseo na lacuna de reabsorção, eventualmente causa uma diminuição da massa óssea e o aparecimento de OP. No tipo II, ou senil, aparece associada à carência crónica de cálcio, ao aumento da atividade da hormona da paratiroide e à diminuição da formação óssea, tudo condições resultantes do envelhecimento. Por fim, a OP secundária resulta de processos inflamatórios tais como a artrite reumatoide, de alterações endócrinas, secundária ao mieloma múltiplo, por desuso, ou mesmo por uso de drogas (Gali, 2001; Lerner, 2006).

2.1.6 Prevenção

A OP pode ser prevenida, diagnosticada e tratada antes da ocorrência de fraturas. Atualmente a população ainda está pouco informada relativamente às técnicas de prevenção e muitos pacientes não são sujeitos aos testes adequados de diagnóstico (Cosman et al., 2014).

O clínico, deve prestar especial atenção a mulheres no período pós-menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos, fazendo as seguintes recomendações:

- Informar o paciente dos riscos da OP e das fraturas associadas;
- Aconselhar uma dieta com ingestão de valores de cálcio superiores a 1000mg/dia para homens entre os 50 e os 70 anos e 1200mg/dia para mulheres

com idade superior a 51 e homens com idade superior a 71, caso necessário receitar suplementos alimentares;

- Adicionar alimentos com vitamina D à dieta e se necessário prescrever suplementos a indivíduos com idade superior a 50;
- Recomendar exercícios de reforço muscular para melhora a agilidade, a força, a postura e o equilíbrio, melhorando a força óssea e reduzindo o risco de quedas e fraturas;
- Implementar medidas de sessão tabágica e de redução do consumo de bebidas alcoólicas (Cosman et al., 2014; Tavares et al., 2007).

2.1.7 Diagnóstico

Sendo que a OP é uma doença crónica multifatorial, que pode progredir silenciosamente ao longo de décadas até que fraturas características da doença ocorram, poucas pessoas são diagnosticadas a tempo de receber terapia eficiente (Ardakani & Mirmohamadi, 2009).

Presentemente ainda existe uma grande dificuldade em determinar métodos clínicos adequados para avaliar a qualidade óssea, sendo assim utiliza-se a medição da DMO como técnica primária para diagnosticar a OP ainda antes de ocorrer alguma fratura, para monitorizar o tratamento e para prever futuras fraturas (Saavedra et al., 2016).

Das técnicas existentes para determinar a DMO, a absorciometria radiológica de energia dupla (DEXA) é a técnica padrão. A utilização de radiação permite avaliar variados locais esqueléticos, sendo que a quantidade da mesma não é preocupante na medida em que é inferior à da radiografia convencional, no entanto são utilizados para o diagnóstico e classificação os valores da coluna lombar e do fémur proximal por maior proporção de osso trabecular nestes locais, e onde conseqüentemente se encontra uma perda óssea mais rápida. Os resultados são expressos através de duas pontuações que representam desvios-padrão, *T-score* que compara a DMO individual com o valor médio de indivíduos jovens normais; e *Z-score* que compara a DMO individual com a DMO esperada para a idade e para o sexo. O *T-score* aplica-se a mulheres pós-menopausa e homens com ≥ 50 anos (tabela 1), já nas mulheres pré-menopausa com maior fator de

risco de fratura deve ser utilizado o $Z\text{-score} \leq -2$ (Saavedra et al., 2016; Tavares et al., 2007).

Tabela 1 – *T-score* aplicado a mulheres pós-menopausa e homens ≥ 50 anos.

Crítérios de Diagnóstico	Classificação
$T \geq -1$	Normal
$-2.5 < T < -1$	Osteopenia (baixa massa óssea)
$T \leq -2.5$	Osteoporose
$T \leq -2.5$ + fratura de fragilidade	Osteoporose grave

Adaptado de (Tavares et al., 2007)

A OP secundária pode ser consequência de distúrbios no metabolismo ou do sistema endócrino, patologias relacionadas com má absorção intestinal, artrite reumatoide, falha renal, ou ainda uso de drogas, tais como, corticosteroides, inibidores seletivos da serotonina, anticoagulantes e antidiabéticos (Bernabei, Martone, Ortolani, Landi, & Marzetti, 2014).

Assim sendo para excluir a possibilidade de OP secundária, o diagnóstico da OP deve ser acompanhado de uma avaliação laboratorial mínima como indicado na tabela 2 (Tavares et al., 2007).

Tabela 2 – *T-score* aplicado a mulheres pós-menopausa e homens ≥ 50 anos.

Avaliação laboratorial

- Hemograma
- Velocidade de sedimentação
- Cálcio e fósforo séricos
- Fosfatase alcalina
- Creatinina sérica
- Eletroforese das proteínas
- Hormona tireotrófica (TSH)
- Calciúria e fosfatúria de 24h
- PTH (nos casos selecionados)

Adaptado de (Tavares et al., 2007)

2.1.8 Fatores de risco

Embora a determinação da DMO seja a principal técnica utilizada para identificar os indivíduos com OP, não é suficiente para avaliar o risco total de fratura, assim sendo,

foram estudados vários parâmetros de observação clínica (tabela 3), de forma a facilitar a seleção dos indivíduos mais suscetíveis (Bernabei et al., 2014; Saavedra et al., 2016).

Tabela 3 – Fatores de risco que influenciam o aparecimento de OP.

Fatores de risco clínicos	
Fatores de risco major	Fatores de risco minor
<ul style="list-style-type: none"> • Idade > 65 anos • Fratura vertebral (compressão) • Fratura de fragilidade após os 40 anos de idade • História familiar de fratura osteoporótica • Corticoterapia sistêmica com > 3 meses de duração • Síndromes de má absorção • Hiperparatireoidismo primário • Propensão para quedas • Osteopenia no raio-x • Hipogonadismo • Menopausa precoce (antes dos 45 anos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide • História de hipertireoidismo clínico • Tratamento crônico com anticonvulsivantes • Baixo consumo de cálcio • Tabagismo • Consumo excessivo de álcool • Consumo excessivo de cafeína • Peso < 57 kg • Perda ponderal superior a 10% aos 25 anos de idade • Tratamento crônico com heparina

Adaptado de (J. a on behalf of the W. H. O. S. G. Kanis, 2007)

2.1.9 Tratamento

Aos pacientes indicados para tratamento da OP, devem primeiramente ser aconselhadas medidas de redução dos fatores de risco, tais como, ingestão de suplementos de cálcio e vitamina D e ainda a prática de exercício físico (Cosman et al., 2014).

2.1.9.1 Vitamina D

A deficiência de vitamina D leva a várias consequências, sendo uma delas o hiperparatireoidismo secundário por redução na calcemia, que resulta muitas vezes em OP. É uma vitamina de fundamental importância tanto para a homeostase do cálcio e do fósforo, como para a saúde musculoesquelética, aumenta a absorção a nível intestinal e renal e estimula a síntese de proteínas do osso tais como, osteocalcina e osteoblastos (Bernabei et al., 2014; Silva, Camargos, Fujii, Dias, & Soares, 2008).

2.1.9.2 Cálcio

A ingestão de cálcio é muitas vezes insuficiente, assim sendo deve ser considerada a toma de suplementos. Em idosos, em estado de saúde precário a administração de suplementos de vitamina D e cálcio e a prevenção de quedas e fraturas é por vezes o único método de tratamento possível (Tavares et al., 2007).

A decisão de iniciar um tratamento farmacológico tem por base o risco de fratura, sendo assim, mulheres no período pós-menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos que apresentem as seguintes condições, devem ser considerados para tratamento:

- Fratura vertebral ou da anca;
- $T\text{-score} \leq -2.5$;
- Níveis baixos de massa óssea, $T\text{-score}$ entre -1.0 e -2.5 (Cosman et al., 2014; Saavedra et al., 2016).

Os agentes farmacológicos indicados para o tratamento da OP atuam de forma a diminuir a reabsorção do osso produzindo conseqüentemente um aumento da massa óssea, ou então estimulam diretamente o aumento dessa mesma massa (Bernabei et al., 2014).

2.1.9.3 Calcitonina

A calcitonina demonstrou ter efeitos anti-fraturários a nível do osso trabecular. Por ser um fármaco menos eficaz, a sua utilização atualmente está limitada a casos onde tenha ocorrido toxicidade, exista intolerância ou contraindicação para outros fármacos (Tavares et al., 2007).

2.1.9.4 Denosumab

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano que tem grande afinidade ao RANKL, impedindo que este interaja com o seu recetor na superfície dos osteoclastos e respetivos precursores, inibindo assim a atividade osteoclástica. É utilizado em mulheres com alto risco de fratura ou em casos de intolerância ou insucesso num tratamento anterior. É administrado por via subcutânea de seis em seis meses (Saavedra et al., 2016).

2.1.9.5 Análogos da PTH – teriparatide e PTH 1-84

Os análogos da paratormona (PTH), teriparatide e PTH 1-84, são os únicos agentes anabolizantes com aprovação para serem utilizados. Quando administrados em pequenas doses e em tratamentos intermitentes, têm efeitos anabolizantes dos osteoblastos. Estão indicados para o tratamento de pacientes de alto risco ou em casos de intolerância ou insucesso num tratamento anterior. Não está aconselhada a administração por mais de dois anos, visto que não existem estudos que comprovem a sua segurança e eficácia (Saavedra et al., 2016).

2.1.9.6 Reposição hormonal – estrogénios e moduladores

A reposição de estrogénios por si só ou em conjunto com esteroides sintéticos com propriedades de estrogénio e androgénio, aumenta a massa óssea, notando-se uma redução do risco de fratura. Existem, no entanto, efeitos secundários a longo prazo preocupantes, tais como o aparecimento de cancro da mama, risco de problemas cardiovasculares ou tromboembolismo (Bernabei et al., 2014).

2.1.9.7 Seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs)

SERMs são moléculas sintéticas que se ligam aos recetores de estrogénio, atuando como agonistas dos mesmos no osso e fígado e como antagonistas nas mamas e no trato genital-urinário (Bernabei et al., 2014).

O raloxifeno é o único modulador seletivo dos recetores de estrogénio (SERMs) disponível no mercado atualmente para o tratamento da OP pós-menopáusia, é eficaz na prevenção de fraturas, mas apenas das vertebrais (Tavares et al., 2007).

2.1.9.8 Ranelato de estrôncio

O ranelato de estrôncio (RE) reduz as fraturas vertebrais e nos idosos com baixa DMO ao nível do fémur, reduz também fraturas não vertebrais (Tavares et al., 2007). O uso de RE está limitado em paciente com OP grave para os quais não exista outra hipótese de tratamento e que não possuam história de doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou hipertensão arterial não controlada (Saavedra et al., 2016).

2.1.9.9 Bisfosfonatos

Os BFs são considerados tratamento de 1ª linha, são fármacos que se ligam aos cristais de hidroxiapatite, ficando com uma alta afinidade pelo osso. Todos os BFs aprovados demonstraram capacidade em reduzir o risco de fratura vertebral e aumentar a DMO, no entanto, só alguns foram eficazes na diminuição do risco de fraturas de outro tipo, como por exemplo, fraturas na anca (Bernabei et al., 2014; Cosman et al., 2014).

Este fármaco específico, devido à sua importância no tratamento da OP e relevância neste trabalho, irá ser descrito num próximo capítulo mais pormenorizadamente.

2.2 Bisfosfonatos

2.2.1 Evolução histórica

Os BFs formam uma classe de substâncias químicas que agem como inibidores da reabsorção óssea (Oliveira et al., 2015). São fármacos análogos dos pirofosfatos que se fixam ao osso (por dez anos se necessário) e atuando assim como inibidores da atividade osteoclástica (Martínez-Rodríguez, Rubio-Alonso, Leco-Berrocal, Barona-Dorado, & Martínez-González, 2015).

Os pirofosfatos são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea. A sua atividade inibidora está associada à não-precipitação de fosfato de cálcio no plasma e na urina e impedem ainda as calcificações ectópicas nas artérias, na pele e noutros órgãos. Contudo, são inativos quando administrados por via oral e são também hidrolisados muito rapidamente, deste modo, os efeitos terapêuticos não são satisfatórios (Consolaro & Consolaro, 2008).

Inicialmente os BFs e pirofosfatos eram distribuídos de forma industrial com o intuito de serem utilizados como anticorrosivos, emolientes e para prevenção da deposição de carbonato de cálcio nos canos. Só mais tarde se revelaram eficazes no controlo da formação e dissolução do fosfato de cálcio e na mineralização e reabsorção óssea (Consolaro & Consolaro, 2008).

Hoje em dia os BFs são indispensáveis para o tratamento de doenças ósseas benignas e malignas, são potentes inibidores da reabsorção óssea e eficientes na redução das concentrações séricas de cálcio em pacientes com hipercalemia maligna. São um importante meio de tratamento para metástases ósseas, reduzindo a quantidade e o índice de complicações esqueléticas do mieloma múltiplo e do cancro da mama em estádios mais avançados. Aliviam a dor óssea associada a tumores, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes. Atualmente muitos doentes utilizam BFs para o controlo da osteopenia/osteoporose (Consolaro & Consolaro, 2008; Zahrowski, 2007).

2.2.2 Estrutura química

Como foi referido anteriormente, os BFs são análogos sintéticos e estáveis do pirofosfato diferindo nas suas estruturas, os BFs têm dois grupos fosfato (P) ligados a um átomo central de carbono (C), sendo a sua estrutura química (P-C-P), enquanto que o pirofosfato os tem ligados a um átomo de oxigénio (O), alterando a sua representação para (P-O-P). Esta estrutura confere-lhes uma grande resistência à hidrólise em ambiente ácido ou pela ação das pirofosfatases e permite que se fixem à superfície dos cristais de hidroxiapatite com uma rápida e eficiente união do fármaco à superfície mineral óssea. Deste modo, não se utiliza o pirofosfato como agente terapêutico em doenças ósseas, pois este sofre uma rápida hidrólise enzimática, ao contrário dos BFs (Coelho, Gomes, & Fernandes, 2010a; Martínez-Rodríguez et al., 2015; Oliveira et al., 2015).

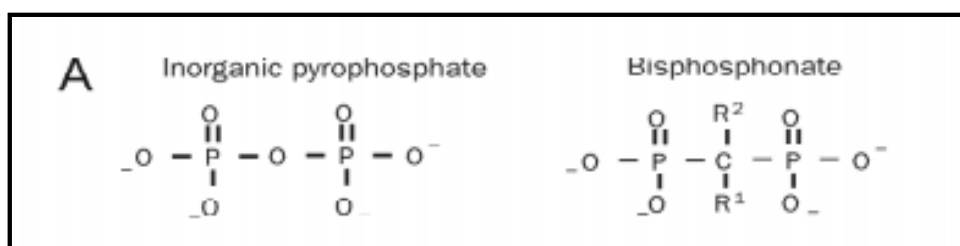


Figura 2 – Estrutura do pirofosfato e bifosfonato. Adaptado de (Drake, Clarke, & Khosla, 2008)

2.2.3 Classificação

Como demonstrado anteriormente, os BFs diferem dos pirofosfatos pela substituição do oxigénio por um átomo de carbono.


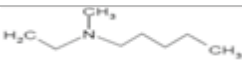
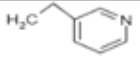
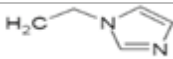
Entre si os BFs vão-se diferenciar pela composição das suas cadeias R1 e R2. Os que não contêm um grupo amina denominam-se de BFs simples, de primeira geração ou

não-amino-bifosfonatos, enquanto que os que integram na sua composição esse grupo são chamados de amino-bifosfonatos ou de segunda geração. A primeira geração inclui o etidronato, o clodronato e o tiludronato, já na segunda estão presentes o palmedronato, o alendronato, o ibandronato, o risedronato e o zoledronato. O último grupo apresenta uma atividade mais eficiente, pois acumulam-se na matriz óssea e nos osteoclastos em concentrações máximas durante as primeiras 24 a 48 horas, permanecendo muito mais tempo no osso (Coelho et al., 2010a; Martínez-Rodríguez et al., 2015).

Pode ainda subdividir-se a segunda geração, passando a existir uma terceira que inclui o risedronato e zoledronato, visto terem uma cadeia de hidrocarbonetos cíclicos (Oliveira et al., 2015).

A seguinte tabela 4 expõe a estrutura molecular dos vários tipos de bifosfonatos, os seus nomes comerciais, as potências relativas ao etidronato e as suas vias de administração (Madrid & Sanz, 2009).

Tabela 4 – Tipos de BFs existentes, nomes genéricos e comerciais, estrutura química, potência relativa ao etidronato e as suas vias de administração.

Nome genérico	Nome comercial	Cadeia lateral R1	Cadeia lateral R2	Potência relativa ao Etidronato	Via de Administração
Etidronato	Didronal®	-OH	-CH3	1	Oral
Clodronato	Bonefos®, Ostac®, Loron®, Clodron®	-CL	-CL	10	Oral/IV
Tiludronato	Skelid®	-H		10	Oral
Palmedronato	Aredia®	-OH	-CH2-CH2-NH2	100	IV
Alendronato	Fosamax®, Oestoral®	-OH	-(CH2)3-NH2	1000	Oral
Ibandronato	Bonviva®, Boniva®, Bandronat®	-OH		5000	Oral/IV
Risedronato	Actonel®	-OH		5000	Oral
Zoledronato	Zometa®, Aclasta®	-OH		10000	IV

	Somera®, Recist®				
--	---------------------	--	--	--	--

Adaptado de (Madrid & Sanz, 2009).

2.2.4 Mecanismo de ação

Os BFs têm uma elevada afinidade com o cálcio e ligam-se seletivamente a zonas do osso onde está a ocorrer remodelação, tendo preferência pela hidroxiapatite exposta em fase de reabsorção (Zahrowski, 2007). Estes fármacos são compostos com uma baixa absorção intestinal sendo maioritariamente excretados pelo rim, contudo têm uma alta captação e retenção a nível do osso, por serem adsorvidos pela hidroxiapatite, sofrendo assim uma rápida depuração (Coelho et al., 2010a; Martínez-Rodríguez et al., 2015).

Os BFs inibem a atividade osteoclástica diminuindo conseqüentemente a reabsorção e a remodelação óssea (Jorge & Pedro, 2013). Os de primeira geração acumulam-se no interior dos osteoclastos como análogos hidrolisáveis da adenosina trifosfato (ATP) induzindo a apoptose, interferindo assim com o metabolismo intracelular das enzimas (Martínez-Rodríguez et al., 2015; Siddiqi et al., 2009). Por outro lado, os BFs de segunda geração, mais potentes, inibem a farnesil difosfato sintetase, bloqueando a via de sinalização do mevalonato nos osteoclastos, podem também inibir os fatores de ativação dos mesmos, tal como o RANKL, que é o mediador principal da diferenciação, ativação e proliferação osteoclástica (Coelho et al., 2010a; Zahrowski, 2007).

Em suma, entre as propriedades biológicas e mecanismos de ação dos BFs podemos encontrar:

- Inibição e reabsorção óssea osteoclástica;
- Indução dos osteoblastos para a secreção de um inibidor da secreção óssea mediada pelos osteoclastos;
- Indução da apoptose dos osteoclastos;
- Prevenção da apoptose de osteócitos evitando a libertação do conteúdo celular;
- Efeito antiangiogénico que reduz o fator de crescimento endotelial (Jorge & Pedro, 2013).

2.2.5 Farmacocinética

Farmacocinética é o estudo da ação de um medicamento no corpo humano, incluindo a absorção, distribuição, o seu metabolismo e eliminação. Biodisponibilidade é a parte do composto que chega à circulação sanguínea depois de uma toma oral, estando dependente da quantidade absorvida e da que é metabolizada no fígado (Zahrowski, 2007).

Os BFs têm uma fraca absorção na porção superior do intestino delgado, consequência da sua baixa lipossolubilidade, levando a um transporte transcelular limitado, adicionalmente não são compostos afetados pelo metabolismo do fígado, não havendo assim efeito de primeira passagem aquando da toma do medicamento por via oral. Após a entrada do fármaco na corrente sanguínea, rapidamente se liga à hidroxiapatite, sendo os excessos excretados através do rim, quanto mais locais de remodelação óssea existirem, maior será a taxa de ligação e menor a de excreção. Os BFs são considerados inativos até à sua libertação durante o processo de remodelação óssea. O composto libertado pode ser imediatamente transportado até aos osteoclastos, onde inibe a função da célula e diminui o seu tempo de vida, transportado até outro local de remodelação óssea ou ser excretado pela urina (Zahrowski, 2007).

No caso de ser libertado durante o processo de remodelação óssea, a supressão máxima da reabsorção ocorre dentro de aproximadamente 3 meses após o início do tratamento com BFs orais administrados diariamente, semanalmente ou mensalmente. No entanto, esta é mais rápida mediante a administração de BFs intravenosos do que com BFs orais (Drake, Clarke, & Khosla, 2008).

Embora o tempo de semi-vida preciso dos amino-BFs seja ainda um assunto de debate, principalmente por ser difícil identificar os seus níveis séricos na urina, estima-se que a semi-vida de uma única administração de BFs intravenosos pode ir até aos 10 anos (Drake et al., 2008).

2.2.6 Indicações

Clinicamente os BFs são utilizados preferencialmente em situações patológicas em que exista um aumento significativo da reabsorção óssea (Martínez-Rodríguez et al., 2015), vão contribuir deste modo, para o aumento de qualidade de vida de muitos pacientes (Ruggiero et al., 2009).

2.2.6.1 BFs de administração oral

BFs orais são maioritariamente utilizados no tratamento da OP e muitas vezes no tratamento da osteopénia. São também escolhidos para o tratamento de outras doenças menos comuns, tais como, doença de Paget e osteogénese imperfeita da infância (Coelho et al., 2010a; Ruggiero et al., 2009).

2.2.6.2 BFs de administração intravenosa

Os BFs intravenosos são a terapêutica de eleição em pacientes oncológicos que possuam hipercalcemia maligna, também em doentes portadores de metástases ósseas osteolíticas associadas a tumores sólidos tais como, cancro da mama, da próstata e do pulmão e ainda no tratamento de lesões associadas ao mieloma múltiplo. Estes fármacos são eficientes no controlo da dor óssea e na prevenção das fraturas ósseas, sendo que desempenham um papel fundamental na redução da morbilidade associada às complicações do mieloma múltiplo (Coelho et al., 2010a; Ruggiero et al., 2009).

2.2.7 **Efeitos adversos**

Geralmente os BFs são fármacos bem tolerados, caso a sua administração seja feita de forma adequada (Castillo et al., 2007).

No entanto continua a apresentar diversos efeitos adversos, sendo os mais comuns:

- Efeitos adversos do trato gastrointestinal superior – Ao serem introduzidos no mercado para o tratamento da OP, foram logo associados casos de náusea, vômito, dor epigástrica e dispepsia, aos BFs orais, resultantes da irritação da mucosa, muitas vezes com a presença de úlceras na mucosa esofágica (Papapetrou, 2009);
- Toxicidade Renal – Com o uso de BFs para o tratamento de hipercalcemia maligna apareceram os primeiros casos de falência renal. Foi considerado um possível mecanismo de toxicidade pela afinidade deste composto por iões metálicos, como o cálcio, e a sua tendência em formar complexos solúveis ou insolúveis com os mesmos, principalmente quando o medicamento era administrado rapidamente. No entanto, esta teoria não é suportada atualmente sendo que os mecanismos de toxicidade renal associados aos BFs continuam desconhecidos.

Novos casos de toxicidade apareceram com a introdução do palmedronato e zoledronato na forma intravenosa, muitas vezes em pacientes que já possuíam

alto risco de desenvolver patologias renais, sendo que doses mais altas de fármaco, menor intervalo de tempo entre administrações, ou administrações mais rápidas também se mostram influentes.

Não existe evidência de que BFs orais utilizados para o tratamento da OP produzam estes efeitos, contudo, muitos dos estudos efetuados excluem pacientes com doenças renais ou tendência para, podendo ser este um parâmetro que altere os resultados.

Visto que os casos de falência renal estão associados a BFs intravenosos, estes devem ser utilizados com precaução em pacientes com OP que tenham algum tipo de compromisso da sua função renal (Castillo et al., 2007; Migliorati, Schubert, Peterson, & Seneda, 2005a; Papapetrou, 2009);

- Efeitos adversos oculares – O efeito adverso ocular mais encontrado relacionado com os BFs é a conjuntivite não específica, que normalmente acaba por apresentar melhorias sem qualquer tipo de tratamento, mesmo sem que a terapia com BFs seja retirada.

Foram também relatados casos de edema palpebral, neurite ótica, edema periorbital, paralisia dos nervos cranianos, ptose palpebral, uveíte e esclerite, sendo os dois últimos mais graves e cujo tratamento passa pela interrupção da toma dos BFs (Papapetrou, 2009; Zahrowski, 2007);

- Resposta de fase aguda (RFA) – Amino-BFs intravenosos causam efeitos adversos semelhantes aos da RFA. A reação sistémica é caracterizada por febre, calafrios, fadiga, mialgia, artralgia e dor óssea. A RFA induzida por BFs, está dependente da dose dos mesmos, ocorre principalmente após a primeira administração, não sendo evidente nas subsequentes, os efeitos diminuem ao longo do tempo mesmo sem a cessação da terapia (Migliorati et al., 2005b; Papapetrou, 2009);
- Hipocalcémia e hiperparatiroidismo – Os amino-BFs são potentes inibidores da reabsorção osteoclástica do osso, como resultado, algumas semanas após o início da terapia os valores séricos de cálcio e fosforo diminuem e a PTH aumenta.

Este aumento da PTH vai antagonizar o efeito dos BFs no osso, conservando os níveis de cálcio, ao aumentar a reabsorção tubular do mesmo no

rim e estimulando este órgão a produzir 1,25-dihidroxitamina D (forma hormonal da vitamina D). Em condições normais, a hipocalcemia tem tendência a desaparecer, mesmo sem a interrupção da terapia com BFs.

A hipocalcemia sintomática derivada de BFs orais é bastante rara, e só aparece após muitas semanas de tratamento. No caso dos BFs intravenosos mais potentes, esta pode aparecer apenas dias após a injeção do fármaco.

A hipocalcemia e o hiperparatiroidismo secundário podem ser evitados ou atenuados com a administração de suplementos de vitamina D e cálcio, sendo que o início desta profilaxia deve ser feita algumas semanas antes do início da administração dos BFs (Castillo et al., 2007; Papapetrou, 2009);

- Dor musculoesquelética – Existe a possibilidade de alguns pacientes apresentarem dor óssea, das articulações ou mesmo dor muscular, estando submetidos a terapêutica com BFs. Alguns casos apresentam melhorias aquando da interrupção da medicação enquanto outros mantêm a sintomatologia, diminuindo apenas a sua severidade (Migliorati et al., 2005b; Papapetrou, 2009);
- Osteonecrose maxilar – Os BFs possuem propriedades antiangiogénicas resultando na inibição da proliferação endotelial e diminuição da formação capilar. No osso alveolar, o excesso de acumulação de BFs pode influenciar a formação dos capilares afetando o fluxo sanguíneo e resultando numa condição avascular de osteonecrose (Zahrowski, 2007).

Este efeito adverso específico, devido à relevância neste trabalho, irá ser descrito num próximo capítulo mais pormenorizadamente;

- Outros efeitos adversos - Rash cutâneo, prurido, edema, urticária, líquen plano, anemia, lesões na mucosa da cavidade oral (Castillo et al., 2007).

2.3 Osteonecrose

2.3.1 Definição

Osteonecrose maxilar constitui um conjunto de complicações derivadas da radioterapia da zona da cabeça e pescoço, da quimioterapia para o tratamento de doenças malignas e do tratamento com BFs. Independentemente do seu agente causal, a osteonecrose é caracterizada por osso não vital resultante de interrupções do suprimento sanguíneo intraósseo, o que vai levar à degeneração e destruição da matriz óssea (Bast, Groß, Hecht, & Schrom, 2013).

Não existe um consenso quanto ao tratamento a efetuar, independentemente da etiologia, no entanto a medida mais importante a tomar é a administração de profilaxia antes da exposição à radioterapia ou aos BFs intravenosos. Processos infecciosos da cavidade oral devem ser eliminados antes do tratamento, sendo que estas medidas não invalidam o acompanhamento constante ao longo do período de tratamento (Bast et al., 2013).

2.4 Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos

2.4.1 Definição

Os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares foram descritos em 2003 por Marx, expondo alterações importantes associadas ao uso de BFs, tal como o aparecimento de osso exposto na maxila e mandíbula em pacientes sob terapia de Palmedronato e Zoledronato (Marx, 2003; Olate et al., 2014).

O principal efeito adverso dos BFs é a necrose óssea dos maxilares, que está diretamente relacionada com a potência e semi-vida destes compostos. Os mais fortes são o Zoledronato e o Palmedronato, utilizados por via intravenosa, já o Alendronato, de administração oral indicado para o tratamento da OP e da doença de Paget não é tão potente como os anteriores, mostrando-se menos lesivo para os tecidos (Moreno-Sánchez, Monje Gil, González-García, & Manzano Solo de Zaldívar, 2014).

A AAOMS definiu três características necessárias para que uma lesão óssea seja considerada como BRONJ, sendo elas:

- O paciente está, ou esteve submetido a tratamento com BFs;
- A zona de osso necrótico exposto persiste por mais de oito semanas, após identificação por um profissional de saúde;
- Paciente sem historial de radioterapia nos maxilares.

É importante perceber que pacientes em risco de desenvolver BRONJ, ou já com a doença estabelecida, podem apresentar outras condições clínicas que não devem ser confundidas com as lesões de osteonecrose, tais como, osteíte alveolar, sinusite gengivite ou periodontite, caries, patologias periapicais e desordens da articulação temporomandibular (ATM) (AAOMS, 2007).

2.4.2 Fisiopatologia

Existe uma predileção desta patologia pelos maxilares, ao invés de outros ossos do corpo humano, no entanto, o motivo desta preferência ainda não é completamente conhecido, apesar de que quando associada a placa bacteriana, a necrose dos maxilares pode ser explicada pela capacidade dos BFs destruírem a barreira de queratina do epitélio oral. Existem outras hipóteses que podem explicar a escolha preferencial pelos maxilares, tais como, presença de microtrauma, toxicidade dos tecidos moles pelos BFs, infecções, biofilme da cavidade oral, alta taxa de remodelação óssea, terminações vasculares da mandíbula e possibilidade de exposição do osso em tratamentos da cavidade oral. No entanto a hipótese mais defendida sugere que esta incidência está associada com a alta taxa de remodelação óssea do osso alveolar e com a exposição do esqueleto maxilofacial ao ambiente externo através das peças dentárias e do ligamento periodontal (Mcleod, Brennan, & Ruggiero, 2012; Picardo, Rodriguez Genta, & Rey, 2015; Tenore et al., 2014).

A maxila e a mandíbula são estruturas próximas do ambiente externo revestidas por epitélio escamoso estratificado com uma lâmina dura subjacente, sendo assim, a mucosa oral está mais suscetível a sofrer traumas no decorrer de procedimentos cirúrgicos ou na presença de próteses desadaptadas e ainda stress fisiológico na mastigação, tudo fatores que dão lugar a que se desenvolvam locais de osteonecrose. Os tecidos orais são frequentemente expostos a infecções bacterianas através de doenças periapicais e periodontais, deste modo a resposta imune é fundamental para a defesa do organismo e o tratamento com BFs tem sido associado a alterações na função imune das células (Oliveira et al., 2015).

Fisiologicamente, a exposição constante dos componentes do fluido crevicular no espaço biológico estimula a osteogênese, por existir um metabolismo dinâmico nos ossos dos maxilares devido ao estímulo crônico da oclusão. É importante referir que a inibição da angiogênese, pode ser uma das causas de osteonecrose. Este mecanismo pode causar isquemia e consequentemente necrose e sabemos que o Zoledronato utiliza este mecanismo (Picardo et al., 2015; Tenore et al., 2014).

A osteonecrose dos maxilares pode ser consequência de diversos procedimentos dentários, sendo o mais evidente, extrações dentárias pela possível infecção da ferida. Esta infecção estende-se até ao osso, e as células ósseas deixam de ser capazes de sustentar e reagir a este processo. Desta forma, tanto infecções/ inflamações sistêmicas como orais estão implicadas na patogenicidade da osteonecrose (Tenore et al., 2014).

Os BFs acumulam-se maioritariamente em locais esqueléticos que possuam alta atividade de remodelação óssea, sendo o caso da maxila e da mandíbula. Estes compostos, inibem ainda, a atividade dos osteoclastos causando a interrupção da remodelação e modificação do osso e possuem a habilidade de inibir o fator de crescimento endotelial vascular e a formação de novos capilares da maxila (Scarpa LC, Leite LCM, de Lacerda JCT, 2010).

A toxicidade dos BFs nos tecidos moles é outra complicação associada a este medicamento que pode explicar a ocorrência de BRONJ. Os BFs são tóxicos para a mucosa gastrointestinal. Um estudo mostra que no caso do alendronato existe também toxicidade na mucosa do palato, neste estudo um paciente desenvolveu úlceras após sustentar o medicamento por baixo da sua prótese removível em contacto com o palato. Os danos na mucosa podem dar às bactérias acesso ao osso, levando à sua possível infecção e necrose. Noutro estudo mais recente, Landesberg et al. defenderam que as células do epitélio oral sofrem um aumento local dependente da concentração de BFs após a ocorrência de um trauma, e que a presença deste composto pode inibir o processo normal de cicatrização epitelial, podendo contribuir para a exposição persistente do osso subjacente e para o desenvolvimento da BRONJ (Mozzati, Gallesio, Arata, Pol, & Scoletta, 2012).

Os BFs têm também demonstrado um nível de toxicidade acentuado nos tecidos moles da cavidade oral, *in vitro*, um efeito que é aumentado num meio de pH mais básico que se pode encontrar em locais de infecção (McLeod et al., 2012).

Não é claro, no entanto que os BFs se encontrem nos tecidos, in vivo, em concentrações elevadas suficientes, capazes de produzir este nível de toxicidade durante a administração oral e intravenosa normal. A captação deste composto pelo esqueleto é tão eficiente que a sua concentração no plasma humano é imensurável num curto período de administração, contudo não existe evidência científica de que a libertação de BFs pelo osso durante o seu metabolismo alcance concentrações suficientemente elevadas para se tornarem tóxicas. Pode ocorrer uma diminuição da vascularização óssea consequente da administração de BFs, como resultado das suas propriedades anti-angiogénicas, mas este não é um facto suportado por dados histológicos. Parece então, pouco provável que a menor vascularização da área desempenhe um papel importante na fase inicial da BRONJ, apesar de que em áreas com lesões em progressão o osso se encontre desvitalizado e com sequestros (McLeod et al., 2012).

Contudo, a *Federal Drug Association* (FDA) defende que os BFs são um medicamento seguro e que a maior parte dos casos de BRONJ estão associados a administrações erradas, doses elevadas e por via intravenosa, contudo continuam a surgir casos que advêm da terapêutica oral (Picardo et al., 2015).

O alendronato por exemplo, administra-se oralmente, ao contrário do palmidronato e zoledronato que têm uma administração intravenosa, as diferenças entre a apresentação da osteonecrose maxilar induzida por BFs orais e intravenosos está descrita na seguinte tabela 5 (Sartori, Rajcovich, Taborda, Saleme Daza, & Nally, 2014).

Tabela 5 – Diferença na apresentação clínica da osteonecrose maxilar associada a BFs orais e intravenoso

BFs orais	BFs intravenosos
Pouco frequente (0,01 a 0,04%)	Relativamente frequente (0,8 a 12%)
Em tratamentos prolongados (de 3 a 10 anos)	Em tratamentos mais curtos (de 9 a 14 meses)
Lesões mais pequenas	Lesões maiores
Melhor prognóstico	Prognóstico incerto

Adaptado de (Sartori et al., 2014)

Mesmo afetando o maxilar superior e inferior, a BRONJ apresenta maior incidência na mandíbula (60%), do que na maxila (30%), sendo que apenas 10% da população é afetada em ambos os maxilares. (Anguita, Agurto, Roa, & Laissle, 2006; Marx, 2003)

2.4.3 Diagnóstico

O diagnóstico da BRONJ é efetuado maioritariamente através dos sinais clínicos e por exames de imagem. A realização de biopsia da lesão não é recomendada, pois pode alastrar a área de osteonecrose e gerar novos focos de lesão óssea. O antibiograma é utilizado como meio complementar de diagnóstico em casos específicos (Perna et al., 2012; Sartori et al., 2014).

2.4.3.1 Exames de imagem

Os métodos por imagem mais utilizados são raio-x (Rx), telerradiografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

O Rx permite detetar através da incidência panorâmica dos maxilares, áreas de osteólises intercaladas com zonas de esclerose e com, ou sem sequestros associados. Por vezes consegue-se observar o espessamento da lâmina dura e aumento do ligamento periodontal no osso alveolar no ponto inicial da BRONJ (figura 3) (Brozoski et al., 2012; Sartori et al., 2014).

A TC permite a visualização panorâmica dos maxilares, sendo possível observar as áreas de erosão com osso cortical esclerótico adjacente, a proliferação perióstica, a extensão da necrose, os sequestros ósseos e a presença de fístulas para os seios perinasais e fossas nasais (figura 4).

A RM avalia o osso cortical e medular e a possível infeção e/ou inflamação dos tecidos moles adjacentes, para além disso possibilita a investigação de adenopatias satélites na área afetada e a visualização global do maciço craniofacial (figura 5) (Sartori et al., 2014).



Figura 3 – Ortopantomografia inicial, no momento de diagnóstico de BRONJ. Adaptado de (Curi et al., 2011)

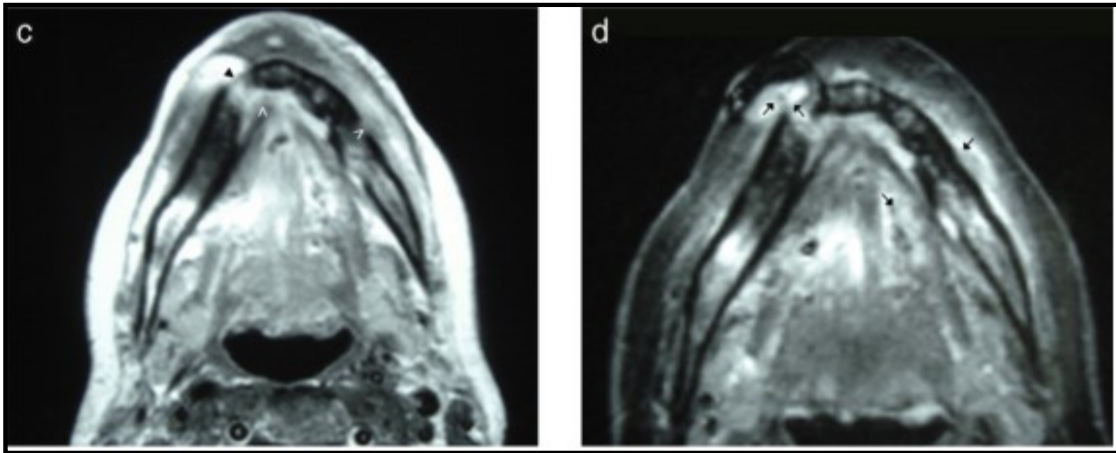


Figura 4- Corte axial da mandíbula numa TC. Observa-se a necrose no osso medular e em ambas as corticais (asteriscos). Adaptado (Sartori et al., 2014).

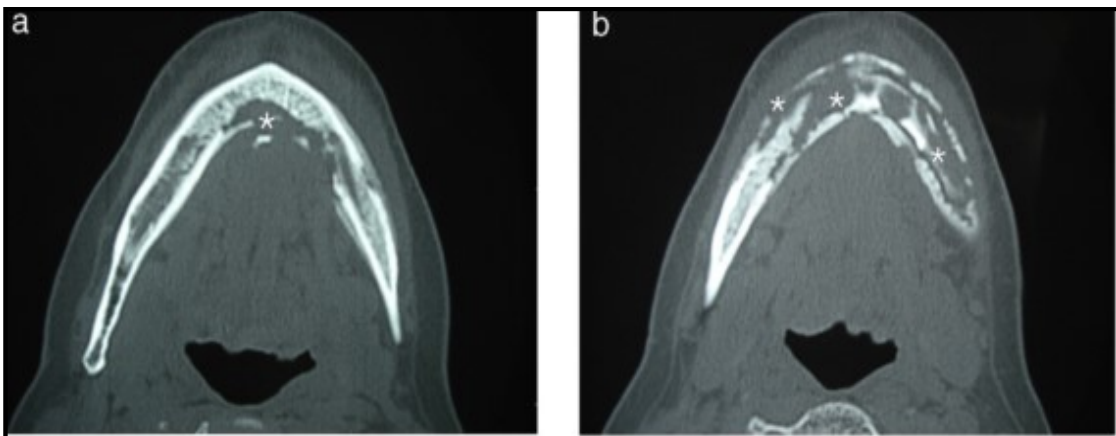


Figura 5 – RM da mandíbula, observa-se a afeção do osso pela osteonecrose que se estende pela cortical do osso afetando os tecidos moles (setas). Adaptado de (Sartori et al., 2014).

2.4.3.2 Exames laboratoriais

Actinomyces spp. são bactérias filamentosas gram positivas que colonizam frequentemente a cavidade oral, o cólon e a vagina. Ocasionalmente atuam como agentes patogénicos e produzem infeções dissimuladas que requerem tratamento antibiótico prolongado (Perna et al., 2012).

As lesões associadas a BRONJ podem sofrer de infeção secundária por *actinomyces*, isto porque o peptidoglicano da parede celular destas bactérias provoca uma reação inflamatória ativadora dos osteoclastos, induzindo a destruição óssea a nível periodontal. Nestes casos recomenda-se o cultivo da lesão com antibiograma, para avaliar a necessidade de um tratamento de suporte prolongado (Perna et al., 2012; Sartori et al., 2014).

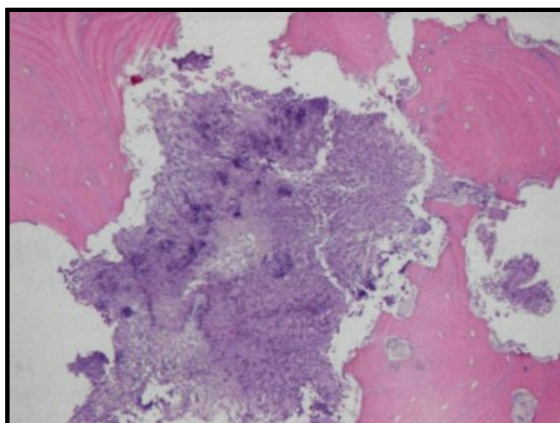


Figura 6 – Osso necrótico com lacunas desprovidas de osteócitos e presença de colónias de actinomyces em contacto com o osso. Adaptado de (Perna et al., 2012).

A reabsorção óssea pode ser avaliada através da medição telopéptido carboxiterminal do colagénio tipo I (CTX), um produto da degradação do colagénio tipo I que constitui a maior parte da matriz orgânica do osso. O CTX tem sido proposto como método preditivo do desenvolvimento da BRONJ, no entanto, ainda não está comprovado o seu valor real a nível clínico (Lazarovici et al., 2010).

- CTX – O CTX mede especificamente a ligação do péptido do colagénio tipo I ao osso. O colagénio tipo I é o componente orgânico estrutural predominante no osso, sendo 98% do total da proteína óssea. O telopéptido em questão é clivado da cadeia de colagénio pelo osteoclasto durante o processo de reabsorção óssea, assim sendo, os seus níveis no soro são proporcionais à reabsorção osteoclástica a decorrer no momento em que o sangue é retirado. Em pacientes osteoporóticos, os valores normais em pacientes que não estejam sob o efeito de BFs são superiores a 300 pg/mL, e, mais comumente de 400 pg/mL a 550 pg/mL. Valores inferiores representam algum grau de supressão da remodelação óssea, que é o caso de doentes a realizar terapia com BFs (Marx, Cillo, & Ulloa, 2007).

O CTX é uma ferramenta bastante importante para medir a supressão da remodelação óssea causada pelos BFs orais. Um valor inferior a 100 pg/mL revela um risco elevado, entre 100 pg/mL e 150 pg/mL um risco moderado e um valor superior a 150 pg/mL está associado a um risco mínimo. Esta tabulação ajuda o clínico a prevenir o risco e a encontrar a melhor forma de tratamento (Marx et al., 2007).

A primeira vez que o CTX foi utilizado de forma a prever o aparecimento de osteonecrose foi em 2007 por *Marx et al.*, num estudo retrospectivo de 30 doentes que desenvolveram BRONJ e tendo sido submetidos a terapia oral com BFs no passado. No estudo em questão, *Marx et al.* fizeram recomendações específicas em relação aos doentes a realizar terapia com BFs orais, por um período igual ou superior a 3 anos.

Antes de qualquer intervenção cirúrgica, os autores advogavam a realização da medição dos níveis séricos do CTX. Neste estudo, os valores do CTX foram correlacionados com a duração da terapia com BFs, de modo a serem utilizados como indicadores da remodelação óssea e para estratificação do risco de BRONJ. Segundo *Marx et al.*, se os valores do CTX fossem 150pg/mL, a cirurgia poderia ser realizada com risco mínimo de desenvolvimento de osteonecrose. Por outro lado, se os valores do CTX fossem menores que 100 pg/mL, o doente seria considerado de elevado risco, devido à atividade dos osteoclastos estar diminuída (*Marx et al.*, 2007).

Estas propostas e conclusões tecidas por Marx et al. têm sido alvo de críticas e têm gerado grande controvérsia na comunidade científica. *A American Society for Bone and Mineral Research Task* afirmou que a proposta de Marx et al. foi baseada mais na sua opinião pessoal do que realmente, em evidência científica (*Lazarovici et al.*, 2010)

Apesar de haver opiniões distintas na comunidade científica é, de forma geral unânime, que as recomendações para basear a prática clínica tendo em conta os valores do CTX requerem mais investigação. Deve ser esclarecida de forma válida a correlação entre os valores de CTX e os níveis de severidade da BRONJ, realizar-se mais estudos de coorte (por exemplo doentes a tomar BFs mas sem BRONJ) e deve também adotar-se uma escala de referência e testes laboratoriais padronizados (*Fleisher et al.*, 2010).

Deve ainda ter-se em conta que a remodelação óssea, em que o CTX mede a quantidade de osso reabsorvido, poderá ser importante para diagnósticos preliminares ou para definir estratégias de abordagem clínicas no entanto, esta poderá ser apenas um elemento no mecanismo fisiopatológico da BRONJ (*Cremers & Farooki*, 2011).

2.4.3.3 Sinais clínicos

Os pacientes apresentam, maioritariamente, exposição óssea necrótica, sendo que o tamanho da lesão pode variar de poucos milímetros, a áreas maiores. Estas lesões podem

permanecer assintomáticas por semanas, meses, ou até mesmo anos ou acompanhadas apenas por dor nos maxilares, sem qualquer evidência radiográfica. Frequentemente, a lesão torna-se sintomática quando ocorre inflamação ou infecção dos tecidos adjacentes (Brozoski et al., 2012).

A osteonecrose tem como consequência diminuição da função e destruição do osso, resultando num menor aporte sanguíneo. Desta forma os primeiros sinais e sintomas descritos são dor óssea profunda e mobilidade dentária sem relação com doença periodontal, trauma dentário ou quaisquer outras lesões (por exemplo, aumento de volume, eritema, ulceração e fistulas oroantrais) (Brozoski et al., 2012; Kalra & Jain, 2013).

A apresentação clínica da BRONJ é bastante variada. O paciente pode recorrer à consulta de medicina dentária manifestando uma alteração da sensibilidade na zona afetada pela necrose óssea, devido à compressão do feixe vaso-nervoso, resultando numa sensação de dormência e de peso ou de disestesia do maxilar. Por outro lado, podem também constituir motivos da consulta casos de necrose óssea com envolvimento da maxila, episódios de sinusite maxilar crónica secundária à osteonecrose, com ou sem fistula oroantral (Coelho et al., 2010b; Kalra & Jain, 2013).

Os tecidos envolventes da área da exposição óssea, apresentam-se frequentemente inflamados, edemaciados e com secreções purulentas e a lesão não responde a desbridamentos locais nem tratamentos antibióticos. Estas lesões têm tendência a formar-se em áreas com mucosa menos espessa, como as de proeminências ósseas, tórus e linha milo-hioidea, ou que tenham sofrido anteriormente extrações dentárias, apicectomias retrógradas, cirurgia periodontal ou cirurgias de colocação de implantes (Brozoski et al., 2012; Curi et al., 2011; Kalra & Jain, 2013).

Os pacientes sujeitos a BFs orais necessitam de um tempo maior de uso do medicamento para apresentar exposição óssea, a qual é geralmente menor em comparação aos que recebem BFs intravenosos, deste modo os sintomas são menos intensos, e há hipótese de melhora dos mesmos, fazendo um intervalo no uso do medicamento (Brozoski et al., 2012).

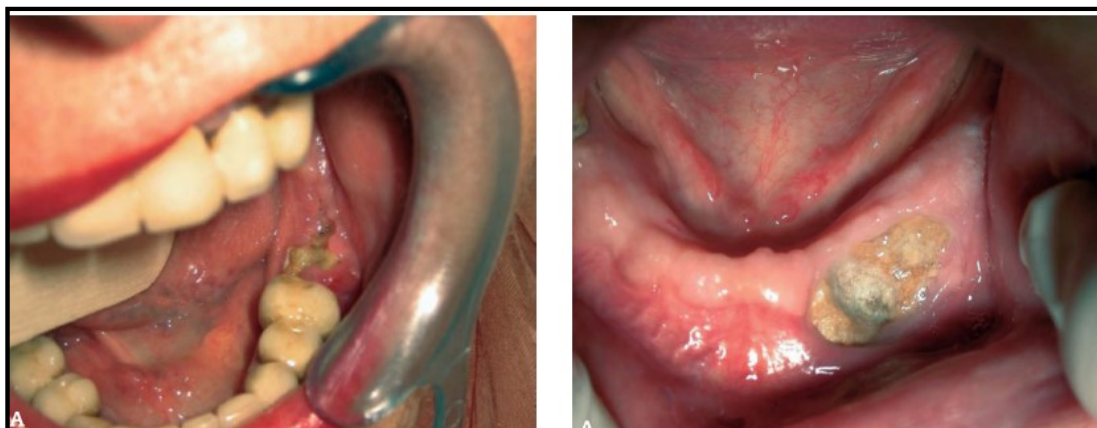


Figura 7 – Exposição óssea no momento de diagnóstico de BRONJ. Adaptado de (Joshi Otero et al., 2011).

É também importante realizar um diagnóstico diferencial cuidadoso. Na tabela 5 estão referenciadas algumas das patologias mais comumente utilizadas neste diagnóstico.

Existem ainda outras entidades clínicas para além das analisadas na tabela 5, que podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da BRONJ. São elas osteíte alveolar, sinusite, gengivite/ doença periodontal periodontite ulcerativa necrosante, trauma, herpes zoster associado à osteonecrose, sequestro da cortical óssea lingual, mucosite, patologia periapical secundária a cárie, distúrbios temporomandibulares (Coelho et al., 2010a).

Tabela 6 - Diagnóstico diferencial da BRONJ.

Diagnóstico	BRONJ	Osteomielite	Metástases	Osteorradionecrose	Osteosarcoma
Densidade	Lítica; Esclerosa; Mista	Lítica; Esclerosa; Mista	Lítica; Esclerosa; Mista	Lítica; Esclerosa; Mista	Lítica (se é condroblástico); Esclerosa; Mista
Osso exposto	Sim (não no estágio 0)	Sim; Não	Não	Sim	Não
Sequestro	Frequente	Frequente	Raramente	Frequente	Raramente
Bordos	Regulares; Mal definidos	Regulares; Mal definidos	Regulares; Mal definidos; Irregulares	Regulares; Mal definidos	Regulares; Mal definidos; Irregulares

Reação periosteal	Pode existir; De bordos lisos ou laminados	Pode existir; De bordos lisos ou laminados	Pode existir; De bordos lisos, laminados, radiados ou irregulares	Pode existir; De bordos lisos ou laminados	Pode existir; De bordos lisos, laminados, radiados ou irregulares
--------------------------	--	--	---	--	---

Adaptado de (Sartori et al., 2014)

2.4.4 Estágios da BRONJ

Os estágios de uma doença permitem agrupar pacientes semelhantes, tornando possível a comparação de efeitos e resultados dos tratamentos. Com a BRONJ existe a mesma necessidade, foram assim criados vários sistemas que caracterizam os estágios desta patologia (Mcleod et al., 2012).

Novartis baseou-se num sistema descrito nos critérios de toxicidade do *National Cancer Institute*, no entanto este não tem sido muito utilizado (Weitzman et al., 2007). Por sua vez, *McMahon et al* propuseram uma classificação diferente que tinha em conta evidências clínicas, radiográficas e de material de biopsia (McMahon et al., 2007). Ambos defenderam que o seu sistema melhor identifica pacientes em estágios precoces da doença, tornando mais fácil a decisão de suspender a terapêutica de BFs e qual o tratamento mais indicado a realizar. Contudo, não existe evidência científica suficiente que corrobore nenhuma das premissas (Mcleod et al., 2012).

Kwon et al utilizaram o (CTX), numa tentativa de organizar os pacientes em estágios com base nos resultados. Existe um grande debate quanto à viabilidade dos valores de CTX para classificar o risco do aparecimento da BRONJ. O estudo de *Kwon et al* baseia-se no facto de que um valor de CTX mais baixo está associado a uma condição clínica mais evidente, foi encontrada uma relação entre o número de lesões e os vários estágios da BRONJ, no entanto não é evidência suficiente para definir que um menor valor de CTX implica um estágio mais avançado da doença (Kwon, Kim, Ohe, Yoo, & Walter, 2009).

Em 2006, *Ruggiero* desenvolveu um sistema baseado nas características clínicas do paciente, sendo este o mais utilizado até à sua revisão (tabela 6) (Ruggiero, 2007).

Tabela 7 - Estágios da BRONJ descritos por *Ruggiero* em 2007

Estágios da BRONJ	Definição
Em risco	Sem área de osso necrótico exposto em pacientes submetidos a BFs orais e intravenosos
Estágio 1	Área de osso necrótico exposto em pacientes assintomáticos, sem infecção evidente
Estágio 2	Área de osso necrótico exposto com infecção associada a dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem secreções purulentas
Estágio 3	Área de osso necrótico exposto em pacientes que apresentam dor, infecção e um ou mais dos sintomas descritos em seguida: fratura patológica, fistula extra-oral, osteólise que se estende à marem inferior

Adaptado de (Ruggiero, 2007)

Modificações no sistema de caracterização dos estágios são necessárias de forma a garantir que este continua a ser um reflexo preciso da apresentação da doença, permitindo uma correta estratificação dos pacientes. Em 2009 foi adicionada a categoria de estágio 0, de forma a incluir pacientes com sintomas inespecíficos ou características radiográficas que possam ser associadas ao tratamento em questão. Tem sido também proposto que sejam incluídas apenas características radiográficas na classificação dos estágios, no entanto a AAOMS optou por não o fazer visto que a frequência de BRONJ poderia ser sobrestimada devido à elevada possibilidade de ocorrência de falsos positivos (casos em que os achados radiográficos são característicos de BRONJ, mas que acabam por estar relacionados com outras patologias) (Ruggiero et al., 2014).

Com o intuito de criar diretrizes de tratamento e possibilitar a recolha de dados de modo a avaliar o prognóstico em pacientes que utilizaram BFs orais e intravenosos, a AAOMS propõe a seguinte revisão para o sistema de caracterização de estágios:

- Em risco – Pacientes que não apresentam áreas de osso necrótico exposto, estando submetidos a BFs orais e intravenosos.
- Estágio 0 – Pacientes sem evidência clínica de osso necrótico exposto, mas com sinais clínicos, alterações radiográficas e sintomas inespecíficos tais como:
 - Sintomas
 - Odontalgia sem relação dentária aparente;
 - Dor óssea na mandíbula que pode irradiar para a ATM;
 - Dor no seio maxilar, que pode estar associada à inflamação e aumento de volume da mucosa da parede do seio;

- Alteração da função neurosensorial.
- Clinicamente
 - Perda de peças dentárias, sem associação com doença periodontal;
 - Fistula periapical ou periodontal associada a necrose pulpar causada por cáries, trauma ou restaurações.
- Radiograficamente
 - Perda de osso alveolar ou reabsorção sem relação com doença periodontal;
 - Sem osso novo nos alvéolos pós-extração;
 - Regiões de osteosclerose que envolvem o osso alveolar ou o osso basal;
 - Espessamento do ligamento periodontal.

Estes sinais inespecíficos, podem também estar presentes em pacientes com historial dos estágios 1, 2 ou 3, que já não apresentem evidência de osso exposto.

- Estágio 1 – Pacientes que apresentam área de osso necrótico exposto, continuando, no entanto, assintomáticos sem sinais de infeção.

Estes pacientes também podem apresentar achados radiográficos típicos do estágio 0, localizados na zona de osso alveolar.

- Estágio 2 – Pacientes que apresentam área de osso necrótico exposto com infeção associada a dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem secreções purulentas.

Estes pacientes são tipicamente sintomáticos, podem, tal como no estágio 1, apresentar achados radiográficos típicos do estágio 0, localizados na zona de osso alveolar.

- Estágio 3 – Pacientes que apresentam área de osso necrótico exposto, com dor associada, infeção e um ou mais dos sintomas descritos em seguida

- Exposição de osso necrótico que se estende para além da região de osso alveolar resultando em fratura patológica;
- Fistula oroantral/oronasal;
- Osteólise que se estende à margem inferior da mandíbula ou pavimento do seio (Ruggiero et al., 2014).

O seguinte conjunto de imagens demonstra os vários estágios da BRONJ, numa perspetiva clínica.

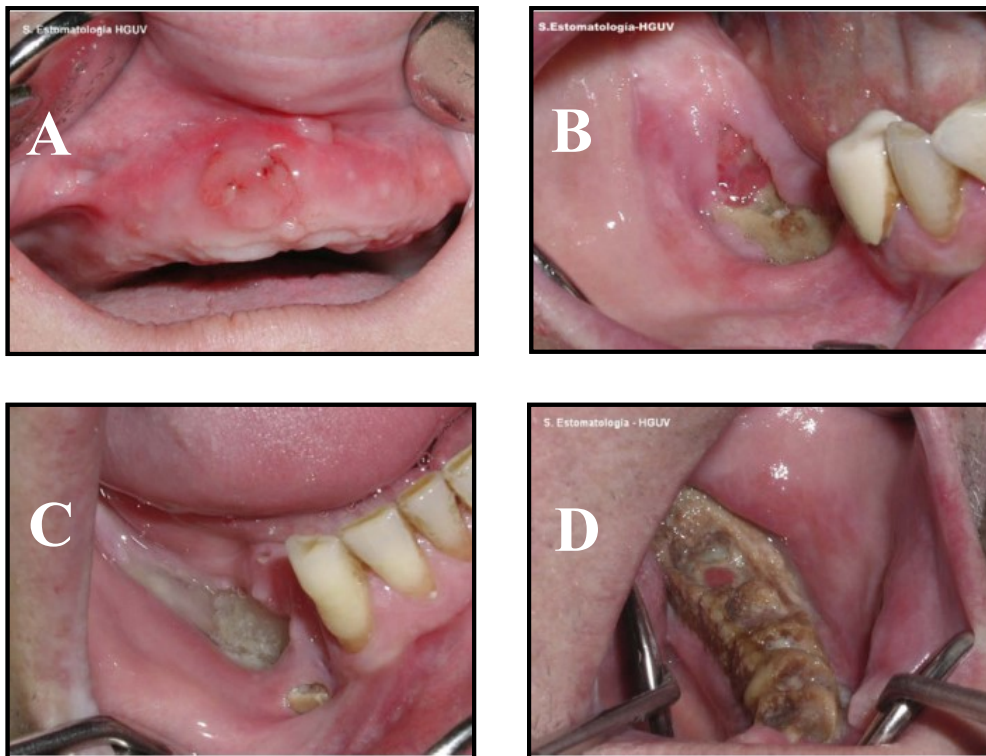


Figura 8 – Estágios da BRONJ. A) Estágio inicial, sem osso necrótico visível; B) Estágio 1, área de osso necrótico exposto, paciente não apresenta sintomas; C) Estágio 2, área mais extensa de osso necrótico exposto, paciente apresenta sintomas; D) Estágio 3, presença de fistula extra-oral (cutânea). Adaptado de (Bagan, Scully, Sabater, & Jimenez, 2009).

2.4.5 Fatores de risco

É frequente os clínicos depararem-se com situações em que os seus pacientes estejam submetidos à terapêutica de BFs para o controlo da OP. A osteonecrose secundária a BFs orais é muito rara, sendo que se calcula uma incidência de 1 caso em cada 10000-100000 pacientes que os tomam, no entanto este valor tende a aumentar em pacientes sujeitos e este composto por mais de quatro anos consecutivos (Martínez-Rodríguez et al., 2015; Ruggiero et al., 2014).

Sendo assim, o risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares, depende maioritariamente da potência individual de cada composto, da forma de administração e da sua dose cumulativa (Kalra & Jain, 2013).

2.4.5.1 Fatores de risco associados ao medicamento:

- Potência do BF – A potência do BF em questão é um fator de risco a ter em conta. O zoledronato é mais potente que o pamidronato, e este é mais potente que os BFs orais, assim como se deve ter em atenção a via de administração, pois BFs intravenosos levam a uma maior exposição do composto que BFs orais (Ruggiero et al., 2009).
- Duração da terapêutica – Administrações mais longas estão associadas a um risco aumentado. Em pacientes submetidos a BFs orais para o tratamento da OP, a prevalência de osteonecrose aumenta com o tempo, de praticamente 0% inicialmente para 0.21% após, aproximadamente, 4 anos de exposição (Ruggiero et al., 2014).

2.4.5.2 Fatores de risco locais:

- Cirurgia dento-alveolar – Tratamentos cirúrgicos dento-alveolares (extrações, colocação de implantes, cirurgia periapical e periodontal) são considerados um fator de risco major para o desenvolvimento de BRONJ. Em pacientes medicados com BFs pode observar-se, que após uma extração os seus alvéolos não obtêm uma cicatrização óssea perfeita, ficando visíveis durante meses ou mesmo anos. Isto ocorre muito possivelmente pela afinidade dos BFs pelo osso e a sua longevidade no mesmo, mantendo a taxa de remodelação óssea baixa (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014).

Segundo alguns estudos, entre 52% e 61% dos casos relatados, os pacientes tinham sido submetidos previamente a algum tipo de cirurgia oral, daí que alguns autores defendam que se deve suspender a terapêutica antes de realizar qualquer tipo de cirurgia. Não existe no entanto, evidência científica que comprove este facto, visto que a semivida dos BFs no osso é bastante longa (Martínez-Rodríguez et al., 2015; Sanchis, Bagán, Murillo, Díaz, & Asensio, 2014).

- Anatomia local – As lesões são mais frequentemente encontradas na mandíbula do que na maxila (2:1) e mais especificamente em zonas de mucosa fina com proeminências ósseas, tais como, tórus e exostoses. Na mandíbula os locais mais comuns são o tórus mandibular e a crista milohioideia e na maxila o tórus palatino. Próteses mal adaptadas e intubações orais prévias, também podem estar associadas a um risco aumentado de osteonecrose (Ruggiero et al., 2009).

- Doenças orais concomitantes – Deve-se ter em atenção a história pregressa de doenças inflamatórias orais, tais como periodontite ou abscessos, de infecções orais, identificar possíveis locais de microtrauma repetido e avaliar a higiene oral do paciente, pois foi também estabelecido que uma higiene oral precária é um fator de risco a tomar em consideração no que toca a esta patologia (Mozzati et al., 2012; Ruggiero et al., 2009).

2.4.5.3 Fatores de risco demográficos e sistêmicos:

- Idade, raça e sexo – Uma idade mais avançada está relacionada com o aparecimento da doença; pacientes caucasianos apresentam maior risco que os de raça negra e o sexo da pessoa não está diretamente relacionado, no entanto, existe incidência mais elevada na população do sexo feminino, sendo que isto pode estar associada à prevalência da doença para a qual o medicamento está a ser prescrito (Ruggiero et al., 2014).
- Condições sistêmicas – Diálise renal, hemoglobina baixa, obesidade, diabetes, osteomalacia, hipocalcemia, artrite reumatoide, imunossupressão, hiperlipidemia, hipercolesteremia, são fatores que podem aumentar o risco do aparecimento de BRONJ (Tenore et al., 2014).
- Medicação concomitante – Existe um risco aumentado em pacientes que tenham sido anteriormente submetidos a quimioterapia, terapêutica com estrogénios e fatores eritropoéticos. Os citostáticos e os glicocorticóides podem afetar a cicatrização da ferida, por outro lado os citostáticos e os BFs atuam sinergicamente na promoção da necrose óssea pelas suas eventuais propriedades antiangiogénicas (Coelho et al., 2010a).

Existe ainda um risco aumentado para fumadores. Não está comprovado que o álcool seja um fator de risco, no entanto, apresenta definitivamente efeitos negativos (Ruggiero et al., 2009)

2.4.5.4 Fatores de risco genéticos:

- Existem vários estudos que defendem a possibilidade do polimorfismo de nucleótido único (SNPs) poder estar associado ao desenvolvimento da BRONJ, sendo que a

maior parte destes SNPs estão localizados na região do gene associado à remodelação óssea, à formação de colagénio ou associado a determinadas doenças metabólicas do osso, contudo, este é um tema ainda em estudo (Ruggiero et al., 2014).

O facto de existirem fatores de risco associados à BRONJ não inibe a possibilidade de ocorrência de necrose espontânea. Quando não existe uma causa evidente é presumível que a existência de uma infeção latente ou crónica seja a causa da doença. É sabido que os BFs inibem a atividade osteoclástica, reduzindo também a taxa de remodelação óssea normal, o que pode resultar em osteonecrose do osso traumatizado. Para além disso, os BPs têm atividade antiangiogénica, deste modo, pacientes sujeitos a esta terapia possuem ossos com uma vascularização e aporte de substâncias necessárias à cicatrização (oxigénio e fatores de crescimento) baixa (Mozzati et al., 2012).

Infeções bacterianas na cavidade oral ou restos residuais de peças dentárias podem alcançar o osso necrótico, somando a este facto, os BFs vão reduzir a atividade dos macrófagos o que vai diminuir ainda mais a resposta do sistema imunitário (Mozzati et al., 2012).

2.4.6 Prevenção/Tratamento

A AAOMS defende uma abordagem multidisciplinar no tratamento de pacientes sujeitos a terapia com BFs, incentiva a despistagem precoce e o início do atendimento odontológico adequado, o que resulta na diminuição da incidência de osteonecrose e numa higiene oral ótima por parte dos pacientes. A implementação de rastreios e medidas preventivas apropriadas antes de iniciar o tratamento com BFs diminuiu o risco de aparecimento de osteonecrose em vários estudos quando comparados com pacientes em que não foram implementadas estas medidas (Ruggiero et al., 2014).

Existe um consenso na comunidade científica sobre a necessidade de informar todos os pacientes submetidos à terapêutica com BFs, dos possíveis riscos que estes podem ter. Nos pacientes que vão iniciar a terapia com BFs deve ser realizado um exame clínico e radiológico exaustivos de forma a diminuir o risco de aparecimento de osteonecrose. Nestes casos aconselha-se a realização de tartarectomias, motivação para uma higiene oral rigorosa e que sejam efetuados todos os tratamentos importantes, incluindo extrações de dentes inviáveis ou com prognóstico incerto ou mesmo a

colocação de implantes caso seja necessário. Aconselha-se que o início da terapêutica seja atrasada até à cicatrização do local da extração. Em portadores de prótese dentária, devem-se avaliar as margens da mesma de forma a evitar futuras feridas na mucosa da cavidade oral (Martínez-Rodríguez et al., 2015; Sartori et al., 2014).

2.4.6.1 Cessação da medicação antes das extrações dentárias ou outros procedimentos que envolvam trauma ósseo

Em 2009, a AAOMS recomendou que o tratamento com BFs orais fosse descontinuado num período de três meses antes e após a realização de qualquer tratamento cirúrgico invasivo, caso as condições sistêmicas do paciente o permitissem (Ruggiero et al., 2009). Atualmente, não existe evidência científica que corrobore a premissa de que interromper a terapêutica altere o risco de aparecimento de BRONJ pós-extração. Em 2011 a *American Dental Association Council on Scientific Affairs* definiu que pacientes cujo tempo de tratamento com BFs fosse inferior a dois anos, não precisavam de interromper a medicação para realizar tratamentos dentários mais invasivos, por outro lado, recomendavam uma pausa na medicação em pacientes com uma dose cumulativa de BFs (administração num período superior a quatro anos), ou que tivessem fatores de risco acrescidos (artrite reumatoide, exposição a glucocorticoides, diabetes, fumadores), até á cicatrização do local da cirurgia (Hellstein et al., 2011). A FDA, nesse mesmo ano, defendeu que não existem dados suficientes para definir com exatidão quando iniciar e terminar a dita pausa (Fda, 2013).

Dammand Jones propôs várias alternativas a este “feriado” na medicação para pacientes que necessitam de tratamentos mais invasivos. Apesar de não existirem estudos que suportem estas recomendações, a sua teoria é baseada na fisiologia óssea e na farmacocinética dos BFs. Sendo que a maior parte dos BFs são excretados através da urina, o seu reservatório primário são os osteoclastos que têm uma taxa de sobrevivência de duas semanas. Assim sendo a taxa de BFs livres seria bastante baixa dentro de dois meses após a ultima administração de BFs orais. É consensual que não existem estudos suficientes que suportem ou refutem os benefícios que uma pausa na medicação em pacientes osteoporóticos, possa trazer. No entanto, teoricamente, pacientes com uma exposição superior a quatro anos podem beneficiar deste “feriado” de medicação (Ruggiero et al., 2014).

2.4.6.2 Objetivos do tratamento:

Preservar a qualidade de vida do paciente educando-o e tranquilizando-o, controlando a sua dor e possíveis infecções secundárias, prevenindo o aumento das lesões e do desenvolvimento de novas áreas de necrose (Ruggiero et al., 2014).

2.4.6.3 Pacientes que vão iniciar o tratamento para a OP

Em pacientes que vão iniciar este tipo de terapia deve ser realizada uma análise completa da cavidade oral, incluindo exames radiográficos, caso seja necessário. É importante identificar possíveis infecções agudas e locais de infecção de modo a prevenir sequelas futuras que possam ser exacerbadas aquando do início da terapêutica. Deve-se ter em consideração a motivação e educação do paciente em relação à sua saúde oral, a aplicação de flúor, a realização de bochechos com clorhexidina, a mobilidade dentária, a presença de doença periodontal, de fragmentos radiculares, cáries, patologia periapical, edentulismo e caso existam, a estabilidade das próteses dentárias. Outro benefício resultante dos rastreios dentários, prende-se ao facto de que os pacientes estão informados do risco que correm caso não tomem as medidas preventivas necessárias antes de iniciar o tratamento (Mcleod et al., 2012; Ruggiero et al., 2014).

Os pacientes devem ser informados do potencial risco de aparecimento de BRONJ, caso a terapêutica esteja proposta por mais de quatro anos. Reafirmar a importância de uma saúde oral ótima durante o período de tratamento (Ruggiero et al., 2014).

- Recomendações antes de iniciar a terapia do BF:
 - Consultar o dentista;
 - Intercomunicação entre médico e médico dentista;
 - Realização de exames clínicos e de Rx;
 - Tratamentos dentários (eliminar possíveis focos de infecção);
 - Não considerar futura colocação de implantes;
 - Remoção de tórus mandibular ou palatino com mucosa mais fina;
 - Recomenda-se profilaxia antibiótica em qualquer tratamento mais invasivo;
 - Uma vez iniciado o tratamento, realizar consultas de controlo periódicas (Picardo et al., 2015).

2.4.6.4 Pacientes assintomáticos sob terapia para a OP

Ainda não existe um consenso quanto às medidas preventivas a tomar em relação a pacientes que estejam sujeitos a BFs orais. O risco de aparecimento de BRONJ aumenta com a duração do tratamento, sendo que pacientes tratados com BFs orais para OP apresentam um risco inferior àqueles que tomam BFs intravenosos.

Em geral estes pacientes apresentam menos manifestações de necrose e respondem melhor a tratamentos relacionados com os estágios da doença. Cirurgias dento-alveolares não parecem estar contra indicadas neste grupo, recomenda-se que os pacientes sejam informados do risco de comprometimento ósseo.

Caso as condições sistêmicas o permitam, o clínico deve considerar descontinuar a terapia com BFs orais dois meses antes e três meses depois de qualquer cirurgia dentária, de modo a diminuir o risco de aparecimento de BRONJ (Ruggiero et al., 2014).

Em pacientes que tenham tomado BFs orais num período de tempo inferior a quatro anos e que não apresentem fatores de risco, não existe a necessidade de alterar ou atrasar o plano cirúrgico. Isto inclui procedimentos cirúrgicos orais, maxilofaciais, periodontais e outros tratamentos dentários. No caso de colocação de implantes é importante que seja assinado um consentimento informado, de forma a assegurar que o paciente tem conhecimento da possibilidade de insucesso do implante a longo prazo e do baixo risco de desenvolvimento de osteonecrose na zona, caso continue sob medicação. Estes pacientes devem ser vigiados periodicamente (McLeod et al., 2012).

Em pacientes que tenham tomado BFs orais num período de tempo inferior a quatro anos e que tenham uma medicação concomitante com corticosteroides ou antiangiogénicos, o médico que prescreveu deve ser contactado de forma a avaliar a possibilidade de interromper a terapêutica com BFs orais por, pelo menos, dois meses antes do procedimento cirúrgico, caso as condições sistêmicas o permitam. A medicação não deve ser iniciada até à cicatrização completa do local (Ruggiero et al., 2014).

Em pacientes que estejam submetidos à terapêutica de BFs orais por mais de quatro anos, independentemente da medicação concomitante que possam tomar, o médico que prescreveu deve ser contactado de forma a avaliar a possibilidade de interromper a terapêutica com BFs orais por, pelo menos, dois meses antes do procedimento cirúrgico, caso as condições sistêmicas o permita. A medicação não deve ser iniciada até à

cicatrização completa do local. Os riscos da exposição aos BFs orais a longo prazo requerem mais estudos e análise (Ruggiero et al., 2014).

- Recomendações a considerar durante a terapia com BFs:
 - Exame dentária exaustivo;
 - Exame radiológico (osteólises, osteoesclerose, perda de inserção, lesões de furca);
 - Evitar exodontias;
 - Ferulizar dentes com mobilidade de grau 1 e 2;
 - Extrair peças dentárias com mobilidade de grau 3, com ou sem presença de abscesso e prescrever antibiótico;
 - Avaliar possíveis locais de pressão e fricção protéticos (Picardo et al., 2015).

2.4.6.5 Pacientes com BRONJ estabelecida

O objetivo do tratamento de pacientes que apresentem um diagnóstico de BRONJ, passa por eliminar a dor, controlar a infecção dos tecidos moles e duros e minimizar a progressão e a ocorrência de necrose óssea. Estes pacientes devem evitar tratamentos cirúrgicos dentários, pois destes locais de cirurgia podem resultar focos de necrose óssea (Ruggiero et al., 2014).

Se não existir outra possibilidade para além da realização da exodontia, esta deve ser realizada o mais atraumaticamente possível e deve-se suturar o alvéolo de forma a favorecer a sua cicatrização. Também é indicada a prescrição de profilaxia antibiótica com amoxicilina/ ácido clavulânico (875/125 mg) ou clindamicina (300 mg) em caso de alergia à penicilina, dois dias antes da extração até aos dez dias posteriores, assim como bochechos com clorhexidina a 0,12% duas vezes ao dia (Martínez-Rodríguez et al., 2015).

O objetivo do tratamento cirúrgico é remover o osso necrótico de modo a formar um recobrimento de tecido mole sobre a zona de osso saudável. A dificuldade nesta abordagem é decidir quanto osso remover, devido ao facto de os BFs terem uma ação sistémica e assim não existir osso que não esteja afetado. A abordagem mais comum tem sido a de remover o osso sintomático com a mínima lesão dos tecidos moles, evitando exposição de osso desnecessária. Formas mais radicais de lidar com a situação têm de ser tomadas em casos em que existem grande segmentos de osso necrótico ou já exista fratura patológica do osso (por exemplo estágio 3) (McLeod et al., 2012).

Independentemente do estágio da doença, áreas de osso necrótico que possam ser fonte de irritação dos tecidos ou de zonas de sequestros ósseos devem ser removidas ou regularizadas, de modo a otimizar a cicatrização dos tecidos moles. A extração de peças dentárias sintomáticas em zonas necróticas, deve ser considerada, pois parece pouco provável que a dita extração exacerbe o processo necrosante (Ruggiero et al., 2014).

- Tratamento a considerar em pacientes com BRONJ instalada:
 - Informar o paciente da sua situação;
 - Eliminar ou controlar a dor e prevenir a progressão da área necrótica exposta;
 - Controlar a infecção (irrigações e bochechos com clorhexidina a 0,12% e antibioterapia);
 - Não é recomendada cirurgia, para não existir o risco de aumentar a área de osso exposta (Picardo et al., 2015).

2.4.6.6 Estratégias de tratamento específicas para cada estágio:

- Em risco – Estes pacientes não têm osso exposto e não requerem tratamento, no entanto devem ser informados do risco de desenvolverem a doença e dos seus sinais e sintomas.
- Estágio 0 – Estes pacientes devem receber tratamento sintomático e conservador de fatores locais, como cárie e doença periodontal. O tratamento sistémico pode incluir o uso de medicação para controlar a dor e o uso de antibióticos para controlo da infecção quando for necessário. Os doentes neste estágio requerem vigilância constante de forma a prevenir a progressão para um estágio mais avançado.
- Estágio 1 – Nestes pacientes utiliza-se um tratamento com base em medicação, incluindo bochechos com agentes orais antimicrobianos, tal como a clorhexidina 0,12%. Não é necessária qualquer intervenção cirúrgica imediata.
- Estágio 2 – Estes pacientes beneficiam do uso de bochecho com agentes orais antimicrobianos em conjunto com antibioterapia. A maior parte dos micróbios isolados das zonas necróticas são sensíveis ao grupo das penicilinas. Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina, têm sido utilizadas com sucesso em pacientes alérgicos à penicilina. Foi reportado uma acumulação de

biofilme na superfície do osso exposto, possivelmente associado aos casos de insucesso de terapia antibiótica sistêmica. Nesses casos é viável realizar-se uma intervenção cirúrgica, de forma a reduzir o volume de osso necrótico colonizado, em conjunto com a administração do antibiótico.

- **Estágio 3** – Estes pacientes beneficiam de desbridamento em conjunto com a terapia antibiótica, o que pode oferecer um tratamento paliativo de longo prazo com a resolução da infecção aguda e da dor. Pacientes sintomáticos deste estágio, podem requerer a realização da recessão e imediata reconstrução da zona afetada (Ruggiero et al., 2014).

A seguinte tabela expõe os estágios e as estratégias de tratamento mais adequadas com base na declaração da AAOMS de 2014, de forma a criar um protocolo de atuação para estes pacientes (tabela 8).

Tabela 8- Estágios e estratégias de tratamento para a BRONJ segundo a AAOMS

Estágios da BRONJ	Definição	Estratégias de tratamento
Em Risco	Sem área de osso necrótico exposto em pacientes submetidos a BFs orais e intravenosos	Sem indicação de tratamento; Instrução do paciente
Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrótico exposto, mas com sinais clínicos, alterações radiográficas e sintomas inespecíficos	Tratamento sistêmico, incluindo prescrição de medicamentos para controle da dor e antibióticos
Estágio 1	Área de osso necrótico exposto em pacientes assintomáticos sem sinais de infecção	Bochechos com colutórios antibacterianos; Revisões clínicas frequentes; Instrução do paciente e revisão das indicações para terapia com BFs a longo prazo
Estágio 2	Área de osso necrótico exposto com infecção associada a dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem secreções purulentas	Tratamento sintomático com antibióticos orais; Bochecho com colutórios antibacterianos; Medicação para controle da dor; Desbridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controlar a infecção
Estágio 3	Área de osso necrótico exposto em pacientes que apresentam dor,	Bochecho com colutórios antibacterianos;

infecção e um ou mais dos sintomas descritos em seguida: exposição de osso necrótico que se estende para além da região de osso alveolar resultando em fratura patológica, fistula oroantral/oronasal, osteólise que se estende à margem inferior da mandíbula ou pavimento do seio	Administração de antibióticos para controlo da dor; Desbridamento cirúrgico como tratamento paliativo a longo prazo da infeção e dor
---	---

Adaptado de (Ruggiero et al., 2014).

2.4.6.7 Estratégias alternativas de abordagem

- Oxigénio hiperbárico – A terapia com oxigénio hiperbárico (HBO) é um método de tratamento que aumenta a concentração de oxigénio no sangue e, conseqüentemente, aumenta a sua concentração nos tecidos. Este método tem sido utilizado no tratamento e prevenção da osteorradionecrose há mais de 30 anos e tem sido também proposto para o tratamento da BRONJ, havendo diversas publicações que descrevem tratamentos bem-sucedido com esta terapia (Erkan, Bilgi, Mutluoğlu, & Uzun, 2009).

Alguns estudos sobre a terapia com HBO mostram um aceleração na cicatrização da ferida, diminuição da dor a longo prazo e aumento da qualidade de vida. No entanto, visto terem sido realizados numa amostra pequena, não existe evidência estatística suficiente entre o grupo de controlo e o submetido a HBO. Assim sendo a utilização de HBO como tratamento da BRONJ não é atualmente suportada (Freiberger et al., 2012).

- Teriparatide – A teriparatide consiste nos primeiros 34 aminoácidos recombinantes da hormona humana da paratiroide, a administração de doses intermitentes desta hormona tem mostrado efeito anabólico estimulando a formação óssea e o ganho de massa na sua micro arquitetura. Em pacientes osteoporóticos a teriparatide tem aumentado a força do osso sem prejudicar a função dos osteoclastos e tem reduzido o risco de fratura. Esta hormona pode ser benéfica para a BRONJ, especialmente em pacientes osteoporóticos, com lesões na mandíbula, pois pode proteger contra eventuais fraturas deste osso. A administração intermitente da teriparatide tem efeitos na restauração do tecido

ósseo da cavidade oral, mais importante ainda é a sua capacidade de reverter o efeito antireabsortivo dos BFs.

A teriparatide pode ser considerada como um importante coadjuvante do tratamento da BRONJ, sendo que deve ser utilizada antes de se avançar para um método cirúrgico reconstrutivo, no entanto o conhecimento do seu papel exato no tratamento desta patologia em pacientes com OP precisa de ser aprofundado, pois até à data os estudos existentes são de amostras pequenas ou *in vitro* (Stoor, Pulkkinen, & Grénman, 2010).

- Laser – *Mester et al.* foram os primeiros a introduzir o laser de baixa intensidade (LLLT) como forma terapêutica, este é utilizado em várias áreas da ciência biológica de forma a promover a regeneração de tecidos lesados (Mester, Spiry, Szende, & Tota, 1971). Este tipo de terapia, sendo fácil de aplicar e tendo reportado efeitos benéficos para a cicatrização dos tecidos, pode ser um tratamento de suporte para lesões de BRONJ. Quando aplicado a baixa intensidade, os *lasers* têm propriedades analgésicas, antimicrobianas, anti-inflamatórias e efeitos de bioestimulação, tudo fatores que ajudam na cicatrização das lesões de necrose (Altay, Tasar, Tosun, & Kan, 2014).

As lesões associadas à BRONJ podem ser tratadas quando o procedimento cirúrgico é realizado de uma forma atraumática, sob o efeito de antibioterapia e suportado pelo LLLT, que serve como complemento para a administração de medicação ou para o tratamento cirúrgico (Altay et al., 2014).

São necessários mais estudos clínicos, com amostras mais significativas, de modo a confirmar que o LLLT desempenha realmente um papel importante no tratamento das lesões associadas à BRONJ (Altay et al., 2014).

- Plasma rico em plaquetas (PRP) – O PRP tem sido utilizado por diversos autores na BRONJ como terapia coadjuvante para o favorecimento da cicatrização óssea, pois possui diversos fatores de crescimento que aumentam a vascularização dos tecidos eliminando assim o principal fator patogénico da osteonecrose dos maxilares. É um plasma com altas concentrações de plaquetas autólogas sendo um produto seguro e biocompatível (Longo et al., 2014).

- Plasma rico em fibrina (PRF) – O PRF é um concentrado de plaquetas de segunda geração (matriz de fibrina autóloga), regula a inflamação e estimula fatores quimiotáticos que participam na resposta imunitária. O PRF contém uma quantidade substancial de fibrinas, plaquetas e leucócitos. Secreta citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, e o fator promotor da angiogênese, vai assim acelerar a angiogênese, a multiplicação dos fibroblastos e osteoblastos, e conseqüentemente a cicatrização. O PRF pode ser coadjuvante da cicatrização das feridas e encerramento do osso na BRONJ (Soydan & Uckan, 2014).

Alguns estudos reportam que a combinação da curetagem do osso necrótico com a utilização de PRP parece ter efeitos benéficos no tratamento da BRONJ. Este aumenta o poder de cicatrização das feridas e de maturação do osso. Contudo, não existe evidência científica quanto ao facto de promover a cicatrização de tecido mole nos casos de BRONJ. O PRP é utilizado numa formulação em gel, formado a partir da mistura de um concentrado de trombina de bovino com cloreto de cálcio. Por outro lado, o PRF não requer agentes heterógenos e pode ser utilizado em enxertos ou como membrana de barreira. Os procedimentos para produzir e aplicar o PRF são mais simples do que os do PRP, e em adição o PRF possui sete vezes mais fatores de crescimento que o PRP (Soydan & Uckan, 2014).

As membranas de PRF são de fácil aplicação, não são dispendiosas e são uma rápida alternativa de tratamento para o encerramento de osso exposto na BRONJ. O PRF promove a cicatrização da gengiva e age como uma barreira entre o osso alveolar e a cavidade oral. São necessários mais estudos de forma a melhor compreender a eficácia fisiológica e histológica das membranas de PRF no que diz respeito à cicatrização de tecidos moles (Soydan & Uckan, 2014).

- Concentrado de plaquetas rico em leucócitos e fibrina – Os concentrados de plaquetas são produtos autólogos que contêm altas concentrações de fatores de crescimento proteicos secretados pelas plaquetas, obtidos através da centrifugação do sangue. Estas preparações estimulam e aceleram a cicatrização dos tecidos e a regeneração óssea (Kim, Kim, & Kim, 2014).

Existe hoje em dia, um novo método que incorpora a utilização de concentrados de plaquetas ricos em leucócitos e ricos em fibrina (L-PRF). Este concentrado não tem químicos adicionados, o que permite um processo de coagulação natural, tendo características que o distinguem do PRP. Ao contrário

do PRP, este não se dissolve rapidamente depois de utilizado, o que resulta num aumento da longevidade das citoquinas e mostra uma incorporação dos fatores de crescimento das plaquetas e dos leucócitos na arquitetura da matriz de fibrina fisiológica (Kim et al., 2014).

Esta técnica foi proposta por vários motivos, incluindo a estimulação da produção de colagénio, a promoção do crescimento vascular, o alívio da inflamação local e a melhoria na cicatrização de feridas. O baixo preço e uso mais simplificado do L-PRF torna-o o concentrado mais adequado para uso generalizado (Kim et al., 2014).

São necessários mais estudos randomizados de modo a confirmar a eficácia do L-PRF no tratamento da BRONJ (Kim et al., 2014).

III CONCLUSÃO

A prevalência crescente de OP na comunidade e as suas repercussões clínicas, apressam os profissionais de saúde a deixarem a noção de que a OP é um produto natural do envelhecimento ósseo e a tomarem medidas de prevenção mais adequadas.

Posto isto, estando a OP já instalada, os BFs são atualmente dos fármacos mais utilizados e bem tolerados no tratamento desta patologia. No entanto continuam a apresentar diversos efeitos adversos sendo um dos mais preocupantes, o aparecimento de necrose óssea nos maxilares, ou seja, BRONJ.

A BRONJ é uma patologia rara associada à duração e potência da terapêutica. O aparecimento das lesões é muitas vezes precedido por tratamentos dentários mais invasivos, sendo assim de extrema importância que o médico dentista esteja instruído acerca dos fatores de risco, predisponentes e preventivos desta doença.

A prevenção mantém-se o fator mais importante para lidar com a BRONJ, iniciando-se na primeira consulta em que são administrados BFs e muitas vezes continua para o resto da vida devido aos efeitos a longo prazo deste medicamento. Neste sentido é imperativo que exista uma boa comunicação entre o clínico, o médico dentista e o paciente.

Uma idade mais avançada parece estar relacionada com o aparecimento da doença, pois as mulheres pós-menopáusicas são mais predisponentes a sofrer doenças do metabolismo ósseo, não querendo isto dizer que não ocorra também no sexo masculino. É também mais prevalente em doentes caucasianos que nos de raça negra.

A BRONJ associada à OP encontra-se principalmente em indivíduos com idades superiores a 50 anos, pois esta é a idade em que o aparecimento da OP é mais comum. Estes indivíduos devem ser monitorizados de modo a que caso exista a necessidade de iniciar a terapêutica com BFs, estes não tenham um risco aumentado de aparecimento da doença, ou que esta seja controlada logo numa fase inicial.

A preparação e instrução do médico dentista para esta patologia é fundamental para que seja efetuado um correto diagnóstico e aplicadas as medidas preventivas mais adequadas, visto que ainda não existem guias de tratamento padronizadas para a BRONJ.

Conforme a regulamentação das agências de saúde, os fabricantes destes medicamentos disponibilizam, na bula, informações quanto à necessidade de acompanhamento dentário prévio ao tratamento com BFs.

Aquando do início da terapêutica o doente deve ser informado dos potenciais efeitos adversos que a medicação a que está sujeito pode causar, mesmo que a patologia em questão seja rara, e dos potenciais fatores de risco que podem influenciar o seu aparecimento. Deve-se instruir o doente, de forma a que o próprio seja capaz de reconhecer os sinais e sintomas associados ao aparecimento da BRONJ.

Uma das medidas de prevenção mais importantes em doentes que já iniciaram ou vão iniciar este medicamento, é o controlo periódico da higiene oral, em consultas de controlo no dentista e numa prática ótima de higiene no ambiente doméstico. Caso exista essa possibilidade, os tratamentos mais invasivos devem ser realizados antes do início do tratamento com BFs.

Os procedimentos cirúrgicos devem ser evitados em casos em que a doença já esteja instalada, contudo se for um procedimento estritamente necessário, este deve ser realizado da forma mais atraumática possível, de forma a não lesar os tecidos nem causar a proliferação da área de necrose.

Embora já existam alguns protocolos de tratamento, os mesmos não são consensuais no meio profissional, apesar de a maior parte dos profissionais de saúde seguirem pelas normas da AAOMS de 2014, são assim, necessários mais estudos clínicos que permitam estabelecer um protocolo definitivo tanto de tratamento como de prevenção para esta patologia.

IV REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAOMS. (2007). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.*
- Altay, M. A., Tasar, F., Tosun, E., & Kan, B. (2014). Low-Level Laser Therapy Supported Surgical Treatment of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws: A Retrospective Analysis of 11 Cases. *Photomedicine and Laser Surgery*, 32(8), 468–475.
- Anguita, T., Agurto, J., Roa, I., & Laissle, G. (2006). Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. *Rev Méd Chile.*
- Ardakani, F. E., & Mirmohamadi, S.-J. (2009). Osteoporosis and oral bone resorption: a review. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 8(2), 121–6.
- Bagan, J., Scully, C., Sabater, V., & Jimenez, Y. (2009). Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncology*. Elsevier Ltd.
- Bast, F., Groß, A., Hecht, L., & Schrom, T. (2013). Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. *Wspolczesna Onkologia*, 17(3), 281–285.
- Bernabei, R., Martone, A. M., Ortolani, E., Landi, F., & Marzetti, E. (2014). Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 44(3), 265–277.
- Brozoski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C. Z., Marques, M. M., & Naclério-Homem, M. D. G. (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(2), 265–270.
- Castillo, J. L., Vera, P. De, Marcos, J. A. G. De, Rodríguez, S. A., Arenas, M. G., & Polanco, J. C. (2007). Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Revista Española de Cirugía Oral Y Maxilofacial*, 5(29), 295–308.
- Chiu, C. T., Chiang, W. F., Chuang, C. Y., & Chang, S. W. (2010). Resolution of Oral Bisphosphonate and Steroid-Related Osteonecrosis of the Jaw-A Serial Case Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(5), 1055–1063.
- Clarke, B. (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 3 Suppl 3, 131–139.
- Coelho, A. I., Gomes, P. D. S., & Fernandes, M. H. (2010a). Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Parte I: Etiologia e apresentação clínica. *Revista*

- Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria E Cirurgia Maxilofacial*. Elsevier.
- Coelho, A. I., Gomes, P. D. S., & Fernandes, M. H. (2010b). Osteonecrose dos maxilares associada ao Uso de bifosfonatos. parte II: Linhas de orientação na consulta de medicina dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria E Cirurgia Maxilofacial*. Elsevier.
- Consolaro, A., & Consolaro, M. F. M.-O. (2008). Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. *Revista Dental Press de Ortodontia E Ortopedia Facial*, 13(4), 19–25.
- Cosman, F., de Beur, S. J., LeBoff, M. S., Lewiecki, E. M., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25(10), 2359–2381.
- Cremers, S., & Farooki, A. (2011). Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1218(1), 80–87.
- Curi, M. M., Cossolin, G. S. I., Koga, D. H., Zardetto, C., Christianini, S., Feher, O., ... Oliveira Dos Santos, M. (2011). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - An initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(9), 2465–2472.
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(9), 1032–45.
- Erkan, M., Bilgi, O., Mutluoğlu, M., & Uzun, G. (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. *Jop*, 10(5), 579–80; author reply 581–2. Retrieved from
- Fda. (2013). Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Prepared by Division of Reproductive and Urologic Products , Office of New Drugs Division of Epidemiology , Office o.
- Ferraria, N., Marques, J. G., Ramos, F., Lopes, G., Fonseca, J. E., & Neves, M. C. (2014). Osteomielite crónica multifocal recorrente: Série de quatro casos clínicos tratados com bifosfonatos. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 39(1), 38–45.
- Fleisher, K. E., Welch, G., Kottal, S., Craig, R. G., Saxena, D., & Glickman, R. S. (2010). Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus

- radiographic markers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 110(4), 509–516.
- Freiberger, J. J., Padilla-Burgos, R., McGraw, T., Suliman, H. B., Kraft, K. H., Stolp, B. W., ... Piantadosi, C. A. (2012). What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(7), 1573–1583.
- Gali, J. C. (2001). Osteoporose. *Acta Ortop Bras*, 9(2), 3–12.
- García-Aznar, J. M., Rueberg, T., & Doblare, M. (2005). A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3D BMU-activity. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 4(2-3), 147–167.
- Hellstein, J. W., Adler, R. A., Edwards, B., Jacobsen, P. L., Kalmar, J. R., Koka, S., ... Ristic, H. (2011). Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *The Journal of the American Dental Association*, 142(11), 1243–1251.
- Jorge, G., & Pedro, C. (2013). Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología*, 15(21), 45–58.
- Joshi Otero, J., Rollón Mayordomo, A., Coello Suanzes, J., Lledó Villar, E., Lozano Rosado, R., Sánchez-Moliní, M., & Berart, P. (2011). Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: Revisión de ocho casos. *Revista Espanola de Cirugia Oral Y Maxilofacial*, 33(1), 15–21.
- Kalra, S., & Jain, V. (2013). Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 3(1), 25–30.
- Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J. Y. (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 24(1), 23–57. Kim, J.-W., Kim, S.-J., & Kim, M.-R. (2014). Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 854–859.
- Kwon, Y. D., Kim, D. Y., Ohe, J. Y., Yoo, J. Y., & Walter, C. (2009). Correlation Between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen and Staging of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral*

and Maxillofacial Surgery, 67(12), 2644–2648.

- Lazarovici, T. S., Mesilaty-Gross, S., Vered, I., Pariente, C., Kanety, H., Givol, N., ... Yarom, N. (2010). Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(9), 2241–2247.
- Lerner, U. H. (2006). Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *Journal of Dental Research*, 85(7), 584–595.
- Longo, F., Guida, A., Aversa, C., Pavone, E., Di Costanzo, G., Ramaglia, L., & Ionna, F. (2014). Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Personal experience and review of the literature. *International Journal of Dentistry*, 2014.
- Madrid, C., & Sanz, M. (2009, September). What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. Blackwell Publishing Ltd.
- Martínez-Rodríguez, N., Rubio-Alonso, L. J., Leco-Berrocal, I., Barona-Dorado, C., & Martínez-González, J. M. (2015). Exodoncia en pacientes geriátricos con bifosfonatos. *Avances En Odontoestomatología*, 31(3), 173–179.
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115–1117.
- Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410.
- McLeod, N. M. H., Brennan, P. A., & Ruggiero, S. L. (2012). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review Bisphosphonate drugs. *The Surgeon*, 10, 36–42.
- McMahon, R. E., Bouquot, J. E., Glueck, C. J., Griep, J. A., Adams, W. R., Spolnik, K. J., & Deardorf, K. A. (2007). Staging Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Should Include Early Stages of Disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(9), 1899–1900.
- Mester, E., Spiry, T., Szende, B., & Tota, J. G. (1971). Effect of laser rays on wound healing. *The American Journal of Surgery*, 122(4), 532–535.
- Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., & Seneda, L. M. (2005a).

- Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*, 104(1), 83–93.
- Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., & Seneda, L. M. (2005b, July 1). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Moreno-Sánchez, M., Monje Gil, F., González-García, R., & Manzano Solo de Zaldívar, D. (2014). Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. *Revista Española de Cirugía Oral Y Maxilofacial*, 37(2), 1–8.
- Mozzati, M., Gallesio, G., Arata, V., Pol, R., & Scoletta, M. (2012). Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncology*, 48(5), 469–474.
- Olate, S., Uribe, F., Martínez, F., Almeida, A., & Unibazo, A. (2014). Osteonecrosis of the jaw in patient with denosumab therapy. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(10), 3707–3709.
- Oliveira, M., Mendonça, J., Masocatto, D., Oliveira, J., & Jardim, E. (2015). Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonato, 34(2).
- Papapetrou, P. D. (2009). Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*, 8(2), 96–110.
- Perna, C., Ruiz-Bravo, E., Regojo, R. M., Tarín, V., Alonso, S., & Pérez-Mías, B. (2012). Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos e infección por Actinomyces. *Medicina Clinica*, 139(15), 676–680.
- Pharmacien, S. B. (2014). Ostéoporose, une maladie du squelette. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(539), 48–52.
- Picardo, S. N., Rodríguez Genta, S. A., & Rey, E. (2015). Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. *Revista Espanola de Cirugia Oral Y Maxilofacial*, 37(2), 103–107.
- Rivadeneira, F., & Mäkitie, O. (2016). Osteoporosis and Bone Mass Disorders: From Gene Pathways to Treatments. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Ltd.
- Ruggiero, S. L. (2007). Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 4(1), 37–42.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra,

- B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5 SUPPL.), 2–12.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5 SUPPL.), 2–12.
- Saavedra, A., Freitas, P., Braga, D. C., & Carvalho, D. (2016). Osteoporose em 12 questões. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 11(xx), 296–306.
- Sanchis, J. M., Bagán, J. V., Murillo, J., Díaz, J. M., & Asensio, L. (2014). Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 45(9), 769–77.
- Sartori, P., Rajcovich, G., Taborda, N., Saleme Daza, M. C., & Nally, C. (2014). Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. *Revista Argentina de Radiologia*, 79(1), 40–46.
- Scarpa LC, Leite LCM, de Lacerda JCT, A. D. (2010). | Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. *Revista Brasileira de Pesquisa Em Saúde*, 12(1), 86–92.
- Siddiqi, A., Payne, A. G. T., & Zafar, S. (2009). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. Elsevier Inc.
- Silva, B. C. C., Camargos, B. M., Fujii, J. B., Dias, E. P., & Soares, M. M. S. (2008). Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(3), 482–488.
- Soydan, S. S., & Uckan, S. (2014). Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: Technical report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(2), 322–326.
- Stoor, P., Pulkkinen, J., & Grénman, R. (2010). Bioactive glass S53P4 in the filling of cavities in the mastoid cell area in surgery for chronic otitis media. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 119(6), 377–382.

- Tavares, V., Canhão, H., António, J., Gomes, M., Simões, E., Romeu, J. C., ... Branco, J. (2007). RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DA OSTEOPOROSE, 32, 49–59.
- Tenore, G., Palaia, G., Gaimari, G., Brugnoletti, O., Bove, L., Lo Giudice, R., ... Romeo, U. (2014). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): Etiological Update. *Senses Sci*, 1(10), 147–152.
- Vigueras, H., Salas, J.-, & López-López, T. R. (2011). Osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos: Revisión de 491 casos. *Avances En Odontoestomatología*, 28(4).
- Weitzman, R., Sauter, N., Eriksen, E. F., Tarassoff, P. G., Lacerna, L. V., Dias, R., ... Hohneker, J. A. (2007). Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients-May 2006. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 62(2), 148–152.
- Zahrowski, J. J. (2007). Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(3), 311–320.