

# AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA OSTEONECROSE EM PACIENTES USUÁRIOS DE BIFOSFONATOS NO HUCAM/UFES

Evaluation of risk factors for osteonecrosis in patients using bisphosphonates in HUCAM / UFES

Larah Sarnaglia Meneghini<sup>1</sup>, Giuliana Tustler Nogueira<sup>1</sup>, Larissa Barcellos Tavares<sup>1</sup>, Ben-Hur Albergaria<sup>3</sup>, Tânia Regina Grão Veloso<sup>2</sup>, Camila Oliveira de Alencar<sup>2</sup>, Patrícia Roccon Bianchi<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Aluna do curso de graduação em Odontologia – UFES, Vitória, ES, Brasil

<sup>2</sup> Professora do Curso de Graduação em Odontologia, UFES, Vitória, ES, Brasil

<sup>3</sup> Médico Ginecologista do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes, UFES, Vitória, ES, Brasil

<sup>4</sup> Doutora em Patologia, Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil

Recebimento: 11/10/16 - Correção: 09/12/16 - Aceite: 06/02/17

## RESUMO

**Introdução:** Os bifosfonatos têm sido indicados para o tratamento de doenças do metabolismo ósseo. Atualmente, seu emprego terapêutico aumentou e, com ele, os efeitos adversos, dos quais um dos mais importantes é a indução da osteonecrose dos maxilares (BRONJ), uma complicação de difícil tratamento e solução.

**Objetivo:** Identificar a prevalência e os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes tratados com bifosfonatos no HUCAM/UFES.

**Métodos:** Foram realizados exames clínicos e análises de radiografias panorâmicas de pacientes em tratamento com bifosfonatos no HUCAM/UFES.

**Resultados:** Foram examinadas 16 pacientes do gênero feminino, com idade entre 55 e 84 anos. Todas as pacientes tinham osteoporose, sendo que 87,5% ainda tinham outro comprometimento sistêmico. A doença periodontal foi o fator de risco de osteonecrose mais comum, presente em 56,25% pacientes. O bifosfonato mais utilizado pelas pacientes foi o alendronato sódico 70 mg, sendo utilizado por 87,5%. A administração do medicamento foi semanal e por via oral em todas as pacientes, com tempo de uso variável de 2 meses a 5,5 anos.

**Conclusão:** Com o envelhecimento populacional e aumento do uso de bifosfonatos no tratamento de osteoporose é fundamental a identificação de usuários e fatores de risco existentes, para o tratamento não se constituir como risco em lugar do benefício. Mas não se observa esta conduta e para que seja estabelecida precisará haver a conscientização de todos os indivíduos envolvidos: médicos, dentistas e pacientes.

**UNITERMOS:** osteonecrose, osteoporose, bifosfonatos, maxila, mandíbula. R Periodontia 2017; 27: 07-16.

## INTRODUÇÃO

O osso é composto por células da matriz extracelular em vários estágios de diferenciação. Além disso, ele possui uma rede cheia de vasos sanguíneos, fibras nervosas, e medula óssea. A manutenção da massa óssea adequada, das propriedades mecânicas apropriadas e a integridade do esqueleto requerem remodelação óssea constante, que envolve a reabsorção e formação simultânea do osso. Isso resulta na reparação de microlesões esqueléticas e adaptação do esqueleto à carga mecânica constante associada às atividades cotidianas, segundo Niedz´wiedzki

& Filipowska (2015).

Embora a perda óssea comece por volta dos 35 anos de idade, a taxa de perda óssea aumenta após a menopausa em mulheres. As mulheres mostram uma perda óssea relacionada com estrogênio a partir de menopausa, principalmente em osso trabecular, de acordo com Gulsashi (2015).

Diminuir a reabsorção óssea tem vantagens evidentes em pacientes com baixa massa óssea e em pacientes com estados de alta rotatividade de osso. Assim, nas últimas três décadas, a introdução e aperfeiçoamento de fármacos, principalmente bifosfonatos, alterou dramaticamente

o manejo clínico de doenças malignas do esqueleto e de doenças crônicas, como a osteoporose, osteogênese imperfeita e displasia fibrosa. Podem ser administrados por via oral ou intravenosa, sendo eficazes na prevenção da morbidade esquelética na doença óssea metastática, especialmente do câncer de mama, de próstata, e do mieloma múltiplo, o que afirmam Reyes *et al.* (2015).

Os bifosfonatos podem ser classificados, com base na sua estrutura, em dois grupos: os nitrogenados, como alendronato sódico, risedronato sódico e ácido zoledrônico; e os não nitrogenados como o ácido etidrônico. O primeiro grupo é muito mais potente no que diz respeito à sua atividade anti-reabsorção óssea do que os compostos não nitrogenados, segundo Izzotti *et al.* (2013).

A diminuição do processo de reabsorção óssea pelos bifosfonatos não nitrogenados pode ocasionar morte dos osteoclastos devido a toxicidade de metabólitos dos compostos. Os compostos nitrogenados, por sua vez, bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos e estimulam os osteoblastos a produzir um fator de inibição dos osteoclastos, acarretando na diminuição da reabsorção óssea sem danos a célula. Embora a remodelação óssea fique comprometida, o tecido ósseo continua a mineralizar, podendo tornar-se frágil, quebradiço e menos elástico de acordo com Ruggiero & Woo (2008).

Os bifosfonatos têm sido associados à osteonecrose do maxilar, uma condição denominada osteonecrose maxilar relacionada com bifosfonato (BRONJ), segundo Howie *et al.* (2015). De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais, os pacientes podem ser considerados como tendo BRONJ se todas as seguintes características estiverem presentes: 1- tratamento atual ou anterior com um bifosfonato; 2- osso exposto na região maxilofacial que tem persistido por mais de oito semanas, e 3- nenhuma história de terapia de radiação para as mandíbulas, o que afirmam Kaneko & Takahashi (2015).

A BRONJ está fortemente associada a via de administração. Pacientes que utilizam a via intravenosa apresentam prevalência entre 1%–10%, enquanto os que empregam a via oral apresentam prevalência entre 0,00007%–0,04%, segundo dados de Mariotti (2008).

Apesar da natureza debilitante de BRONJ, não há estratégias eficazes de tratamento desenvolvidas até a presente data. A única estratégia de prevenção eficaz parece ser a de evitar procedimentos odontológicos invasivos em pacientes em uso de bifosfonatos intravenosos em longo prazo, de acordo com Howie *et al.* (2015).

Desta forma cirurgiões-dentistas devem sempre indagar sobre o uso de bifosfonatos, via de administração, além de

alertar os pacientes sobre a possível ocorrência de BRONJ quando submetidos a procedimentos odontológicos invasivos, tais como implantes, exodontia e outros procedimentos cirúrgicos com envolvimento ósseo.

A fim de auxiliar na prevenção de BRONJ o presente estudo teve como objetivo avaliar os fatores de risco de osteonecrose em mulheres com osteoporose usuárias de bifosfonatos tratadas no ambulatório de ginecologia do HUCAM/UFES no período de março a junho de 2016.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Após aprovação do comitê de ética número CAAE 51519215.0.0000.5071, foram realizados exames clínicos e análises de radiografias panorâmicas de pacientes sob tratamento com bifosfonatos no HUCAM/UFES. Inicialmente na caracterização epidemiológica da amostra foram coletados dados sócio-demográficos e hábitos de fumo e álcool. Posteriormente foi feito exame físico onde foi avaliada a existência de lesões na mucosa bucal, doença periodontal e cáries extensas.

O exame periodontal foi realizado, por três examinadoras, alunas do curso de graduação em odontologia, que foram calibradas por um examinador especialista em Periodontia, o qual foi considerado como Padrão Ouro. O valor de Kappa obtido foi 0,625, sendo observada uma concordância substancial. O registro escolhido foi o método periodontal simplificado (PSR). Para a realização desse exame utilizou-se uma ficha clínica dividida em seis espaços, cada qual correspondendo um sextante da cavidade bucal, e uma sonda periodontal específica (621-OMS). Cada sextante possui dentes índices considerados representativos, sendo estes: 17-16, 11, 27-26, 37-36, 31 e 47-46. A sondagem foi realizada em 6 pontos para cada dente índice, e o diagnóstico das alterações feito por meio de códigos.

A análise radiográfica foi feita por meio de radiografia panorâmica, tendo sido avaliado presença de raiz residual, perda óssea, lesões periapicais e esclerose óssea.

Os resultados foram expostos em tabela e trabalhados por análise estatística descritiva.

## RESULTADOS

As características gerais das pacientes estão listadas na tabela 1. Foram examinadas 16 pacientes do gênero feminino, com idade entre 55 e 84 anos, sendo que a idade média foi de 67,5 anos.

Todas as pacientes (100%) tinham osteoporose, sendo 14 pacientes (87,5%) com outro comprometimento sistêmico;

12 (75%) hipertensão, 3 (18,75%) diabetes, 3 (18,75%) dislipidemia, 2 (12,5%) HIV, 1 (6,25%) lúpus e 1 (6,25%) hipotireoidismo. Nenhuma paciente tinha o hábito de fumo.

A doença periodontal foi o fator de risco de osteonecrose mais comum, presente em 9 pacientes (56,25%), seguido por indicação de extração em 1 (6,25%) e instalação de implantes em 1 (6,25%). Em 5 das pacientes (31,25%) não foram observados fatores de risco para osteonecrose, destas 4 eram edêntulas.

O bifosfonato mais utilizado foi o alendronato sódico 70 mg por 14 pacientes (87,5%), seguido do risedronato sódico 35 mg, utilizado por 2 pacientes (12,5%). A administração do medicamento em todas as pacientes (100%) foi semanal e por via oral.

O tempo de uso do bifosfonato variou de 2 meses a 5,5 anos, sendo que a média de uso foi de 2,5 anos.

## DISCUSSÃO

A osteonecrose maxilar durante muitos anos foi denominada de BRONJ, porém devido ao número crescente de casos associados com outros medicamentos, anti-reabsortivos e antiangiogênicos, sugeriu-se a nomina de MRONJ. Neste trabalho como todas as pacientes são usuárias de bifosfonatos, optou-se pelo uso de BRONJ, o que relata Ruggiero *et al.* (2014).

Dentre os fármacos associados à osteonecrose destacam-se os bifosfonatos, com quase 190 milhões de prescrições de bifosfonatos orais distribuídas em todo o mundo a cada ano. Estes são utilizados com frequência no tratamento da osteoporose, em cerca de 73% dos doentes, segundo Izzotti *et al.* (2013). A osteoporose trata-se de uma doença óssea comumente relacionada a idade e desequilíbrio hormonal, sendo frequente em mulheres pós-menopausa. Este fato associado ao envelhecimento populacional gerou uma maior demanda pelo tratamento da doença e com isso maior risco no desenvolvimento da osteonecrose maxilar. Desta forma a idade e o gênero são diversamente relatados como fatores de risco para BRONJ.

No presente estudo, a idade média das pacientes usuárias de bifosfonatos para tratamento de osteoporose foi de 67,5 anos. Quando avaliado pela idade, independentemente do gênero, nos Estados Unidos, 5,1 milhões de pacientes com idade acima de 55 anos receberam uma receita de bifosfonato no ano de 2008. Estima-se que para cada 100 pacientes norte-americanos, 7 recebam prescrição de bifosfonato em ambiente ambulatorial para tratamento de osteoporose (FDA-USA). No Brasil não se tem esses dados.

Os fatores de risco para BRONJ incluem fatores

relacionados com a droga (potência do bifosfonato, via de administração e duração da terapia), fatores locais (cirurgia dentoalveolar, anatomia local dos maxilares, incluindo tórus e rebordo, e doença bucal concomitante), fatores demográficos e fatores sistêmicos (por exemplo, idade, diálise renal, níveis baixos de hemoglobina, obesidade e diabetes). Porém os dois fatores de risco mais importantes para BRONJ são a administração intravenosa de bifosfonatos e procedimentos dentoalveolares, de acordo com Mariotti (2008).

Dentre os fatores de riscos sistêmicos propostos para BRONJ, no presente estudo das 16 pacientes avaliadas, 3 possuíam diabetes, porém controlada. A diabetes é apontada pelos autores Assouline-Dayán *et al.* (2002); Mariotti (2008); Izotti *et al.* (2013) como fator de risco para desenvolvimento de BRONJ, devido as alterações vasculares, mas não se discute em quais condições isto ocorreria, isto é, se o risco seria também para os pacientes controlados. As 2 pacientes HIV positivo desenvolveram AIDS e estão sob terapia antirretroviral, com níveis de CD4 estáveis. Embora a AIDS não seja citada como fator de risco, pela maioria dos autores, sabe-se que na doença ativa tem-se o comprometimento do sistema imune que afetaria no processo de BRONJ.

As demais alterações sistêmicas nesta amostra foram o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em uma paciente que declarou não fazer tratamento por ausência de sintomatologia. No LES por se tratar de doença autoimune com frequente uso de corticoterapia discute-se o risco para o desenvolvimento de BRONJ por conta dos fármacos empregados na terapêutica, conforme afirma Fialho (2006). Mas no caso desta paciente não preocupa devido a suspensão da medicação e controle da doença. As pacientes com hipertensão estavam compensadas, relatando tomar medicamento anti-hipertensivo. Porém a hipertensão não é descrita como fator de risco.

A infecção bucal é apontada por Saad *et al.* (2012) como importante fator de risco para o desenvolvimento de BRONJ; em seu estudo observa a associação com a doença em 48,3% dos casos. No estudo de Marx *et al.* (2005), a periodontite destaca-se como a comorbidade dental mais comum, presente em 84% dos pacientes, sendo agressiva em 28,6%. Embora a periodontite seja observada na maioria dos pacientes, os diversos relatos associam o desenvolvimento de BRONJ a exodontias (tabela 2). Também são descritas exposição óssea espontânea e associação com colocação de implante dentário (tabela 2). Porém, na maioria dos relatos de caso trata-se de pacientes oncológicos, com número reduzido de pacientes usuários para tratamento de osteoporose (tabela 2). No presente estudo dentre os fatores de risco locais, também a doença periodontal teve destaque, presente em

TABELA 1 – PACIENTES COM OSTEOPOROSE ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA DO HUCAM-UFES, DE MARÇO A JUNHO DE 2016

| Paciente | Idade | Comprometimento sistêmico                                | Hábito de fumo | Fatores de risco                  |
|----------|-------|--|----------------|-----------------------------------|
| 1        | 62    | Hipertensão, Osteoporose                                 | N              | Doença periodontal                |
| 2        | 79    | Hipertensão, Osteoporose                                 | N              | Sem comprometimento               |
| 3        | 69    | Osteoporose,<br>Diabetes                                 | N              | Doença periodontal                |
| 4        | 74    | Osteoporose  | N              | Instalação de implantes           |
| 5        | 55    | Hipertensão, Osteoporose, Diabetes,<br>Lúpus             | N              | Doença periodontal                |
| 6        | 66    | Hipertensão, Osteoporose                                 | N              | Sem comprometimento<br>(edêntula) |
| 7        | 84    | Hipertensão, Osteoporose, Dislipidemia                   | N              | Sem comprometimento<br>(edêntula) |
| 8        | 72    | Hipertensão, Osteoporose                                 | N              | Sem comprometimento<br>(edêntula) |
| 9        | 76    | Hipertensão, Osteoporose                                 | N              | Doença periodontal                |
| 10       | 74    | Hipertensão, Osteoporose, Dislipidemia                   | N              | Sem comprometimento<br>(edêntula) |
| 11       | 61    | Hipertensão, Osteoporose, Diabetes,<br>Dislipidemia, HIV | N              | Doença periodontal                |
| 12       | 55    | Hipertensão, Osteoporose                                 | N              | Doença periodontal                |
| 13       | 57    | Hipertensão, Osteoporose, HIV                            | N              | Doença periodontal                |
| 14       | 69    | Osteoporose, Hipotireoidismo                             | N              | Doença periodontal                |
| 15       | 61    | Osteoporose  | N              | Extração                          |
| 16       | 66    | Hipertensão, Osteoporose                                 | N              | Doença periodontal                |

(CONT.) TABELA 1 – PACIENTES COM OSTEOPOROSE ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA DO HUCAM-UFES, DE MARÇO A JUNHO DE 2016

| <b>Bifosfonato</b> | <b>Dose</b> | <b>Via de administração</b> | <b>Administração</b> | <b>Tempo de uso</b> |
|--------------------|-------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 3 anos              |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 3 anos              |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 1 ano               |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 6 anos              |
| Risedronato Sódico | 35 mg       | Oral                        | Semanal              | 2 anos              |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 2 anos              |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 2 anos              |
| Risedronato Sódico | 35 mg       | Oral                        | Semanal              | 2 meses             |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 1 ano               |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 4 anos              |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 5 anos              |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 9 meses             |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 2 anos              |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 3 meses             |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 3 anos              |
| Alendronato Sódico | 70 mg       | Oral                        | Semanal              | 5,5 anos            |

TABELA 2 – RELATOS DE OSTEONECROSE MAXILAR ASSOCIADO À BIFOSFONATOS DISPONÍVEIS NA LITERATURA CIENTÍFICA DE 2003 A 2015\*

| <b>Autor</b>                  | <b>Gênero/<br/>Idade</b> | <b>Oncológico</b> | <b>Comprometimento<br/>Sistêmico</b> | <b>Fator causal</b>             |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| Marx (2003)                   | 24 casos s/d**           | S                 | N/I                                  | Extração dentária<br>Espontâneo |
|                               | 6 casos s/d**            | S                 | N/I                                  |                                 |
|                               | 6 casos s/d**            | S                 | N/I                                  |                                 |
| Anguita <i>et al</i> (2006)   | M/80                     | S                 | N                                    | Espontâneo                      |
| Kraj <i>et al</i> (2006)      | M/56                     | S                 | N                                    | Extração dentária               |
|                               | F/55                     | S                 | N                                    | Extração dentária               |
| Suleman <i>et al</i> (2007)   | F/67                     | S                 | Diabetes                             | Extração dentária               |
| Reiriz <i>et al</i> (2008)    | M/57                     | S                 | N                                    | Tratamento dentário invasivo    |
| Naik <i>et al</i> (2009)      | M/56                     | S                 | Actinomicose                         | Remoção cirúrgica de implante   |
| Pérez <i>et al</i> (2009)     | F/69                     | N                 | Artrite reumatoide                   | Extração dentária               |
|                               | F/82                     | N                 | Osteoporose                          | Extração dentária               |
|                               | F/76                     | N                 | Osteoporose                          | Extração dentária               |
| Godinho <i>et al</i> (2013)   | F/67                     | N                 | Osteoporose                          | Espontâneo                      |
| Neves <i>et al</i> (2013)     | M/49                     | S                 | N                                    | Extração dentária               |
|                               | M/59                     | S                 | N                                    | Trauma protético                |
|                               | M/64                     | S                 | N                                    | Extração dentária               |
| Alsalleeh <i>et al</i> (2014) | F/66                     | N                 | Osteoporose                          | Extração dentária               |
| Moreno <i>et al</i> (2014)    | F/75                     | S                 | N                                    | Extração dentária               |
| Preidl <i>et al</i> (2014)    | F/36                     | N                 | Doença de Crohn<br>Osteoporose       | Extração dentária               |
| Kaneko <i>et al</i> (2015)    | F/72                     | N                 | Osteoporose                          | Trauma                          |
| Kolur <i>et al</i> (2015)     | M/62                     | S                 | Diabetes<br>Hipertensão              | Extração dentária               |
| Lee <i>et al</i> (2015)       | M/59                     | S                 | N                                    | Extração dentária               |

N/I - não informado - \*Artigos na íntegra disponíveis para consulta com disponibilidade da maioria dos dados da tabela 2.

\*\*Sem discriminação. - \*\*\*Paciente foi submetida à extração e poucos meses depois iniciou tratamento intravenoso com bifosfonato

(CONT.) TABELA 2 – RELATOS DE OSTEONECROSE MAXILAR ASSOCIADO À BIFOSFONATOS DISPONÍVEIS NA LITERATURA CIENTÍFICA DE 2003 A 2015\*

| Localização           | Bifosfonatos          | Dose           | Via de administração | Administração     | Tempo de uso                          |
|-----------------------|-----------------------|----------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------|
| Maxila e/ou Mandíbula | Pamidronato dissódico | 90 mg          | Intravenosa          | Mensal            | N/I                                   |
|                       | Pamidronato dissódico | 90 mg          | Intravenosa          | Mensal            | N/I                                   |
|                       | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | Mensal            | N/I                                   |
|                       | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | Mensal            | N/I                                   |
| Maxila e Mandíbula    | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | Mensal            | 3 anos                                |
| Mandíbula             | Ácido zoledrônico     | 8 mg           | Intravenosa          | Mensal            | 2 anos                                |
| Mandíbula             | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | Mensal            | 2 anos e 3 meses                      |
| Mandíbula             | Ácido zoledrônico     | S/I            | Intravenosa          | N/I               | N/I                                   |
| Mandíbula             | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | Mensal            | 1 ano                                 |
| Maxila                | Pamidronato dissódico | 90 mg          | Intravenosa          | Mensal            | N/I                                   |
| Maxila e Mandíbula    | Alendronato sódico    | 70 mg          | Oral                 | Semanal           | 2 anos e 8 meses                      |
| Mandíbula             | Alendronato sódico    | 70 mg          | Oral                 | Semanal           | 4 anos e 6 meses                      |
| Mandíbula             | Alendronato sódico    | 10 mg<br>70 mg | Oral                 | Diária<br>Semanal | 11 anos e 5 meses<br>3 anos e 3 meses |
| Palato duro           | Alendronato sódico    | 70 mg          | Oral                 | Semanal           | 6 anos                                |
| Mandíbula             | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | A cada 3 semanas  | 10 meses                              |
| Mandíbula             | Pamidronato dissódico | 90 mg          | Intravenosa          | A cada 3 semanas  | 2 anos e 2 meses                      |
|                       | Ácido ibandrônico     | 50 mg          | Oral                 | Diária            | 9 meses                               |
| Mandíbula             | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | A cada 3 semanas  | 1 ano                                 |
| Maxila                | Alendronato sódico    | 70 mg          | Oral                 | Semanal           | 3 anos                                |
| Mandíbula             | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | Mensal            | ***                                   |
| Mandíbula             | Risedronato sódico    | 35 mg          | Oral                 | Semanal           | 3 anos                                |
|                       | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | Anual             | 2 anos                                |
| Palato duro           | Alendronato sódico    | 35 mg          | Oral                 | Semanal           | 6 anos                                |
| Maxila                | Ácido zoledrônico     | 4 mg           | Intravenosa          | A cada 2 meses    | 1 ano e 6 meses                       |
| Maxila                | Pamidronato dissódico | N/I            | N/I                  | Não informada     | 2 anos                                |
|                       | Ácido zoledrônico     |                |                      |                   | 5 anos                                |



mais da metade das pacientes, e apenas duas pacientes apresentaram outros fatores de risco, uma possuía indicação de exodontia e a outra instalação de implante dentário.

Além dos fatores de risco sistêmicos e locais também devem ser checados hábitos como fumo. Segundo Assouline-Dayán *et al.* (2002) o fumo do cigarro é uma mistura extremamente complexa de mutagênicos que representam um fator de risco para uma variedade de doenças inflamatórias, tumorais e doenças vasculares. O efeito direto do fumo no vaso sanguíneo pode contribuir significativamente para a osteonecrose dos maxilares. Na verdade, a fumaça aumenta a vasoconstrição e trombose no osso, levando a estados isquêmicos que podem estar subjacentes a fisiopatologia da osteonecrose. Wessel *et al.* (2008) relatam que o tabagismo foi associado com um aumento significativo de risco para BRONJ. Porém, no presente estudo nenhuma paciente possuía o hábito.

Alterações radiográficas não são evidentes até que haja envolvimento ósseo significativo. Portanto, radiografias panorâmicas e periapicais não podem revelar alterações significativas nos estágios iniciais de osteonecrose, de acordo com Ruggiero *et al.* (2006). Mas para o acompanhamento de pacientes usuários de bifosfonatos sugere-se estabelecer protocolo odontológico com registro de documentação radiográfica panorâmica e periapical padronizadas, no início do tratamento odontológico e após os procedimentos invasivos. O tempo de controle pode ser semestral, por pelo menos cinco anos, e antecipado quando do surgimento de sintomas. Propõe-se este tempo de preservação devido aos relatos de alguns autores conforme Kraj *et al.* (2006); Godinho *et al.* (2013) que observaram o desenvolvimento de osteonecrose em período médio de 4 anos e 6 meses, embora se tenha diversidade no tempo de uso da medicação entre os relatos. Por outro lado, Neves *et al.* (2013) relatam um paciente com história de extração dentária e cicatrização deficiente 2 meses antes do tratamento com bifosfonatos e que desenvolveu osteonecrose após 10 meses de uso do mesmo. Entretanto, neste relato o paciente era oncológico tendo sido submetido no período à quimioterapia, radioterapia cerebral, além do uso de corticoesteróide concomitante à administração intravenosa do fármaco.

A osteonecrose em pacientes oncológicos usuários de bisfosfonatos intravenosos pode ser vista pós exodontia ou mesmo de forma espontânea como observado por Marx (2003); Ruggiero *et al.* (2004). Embora a mandíbula seja o osso mais afetado, também são descritos casos com envolvimento da maxila conforme Naik & Russo (2009); Alsalleeh *et al.* (2014); Lee *et al.* (2015); Kolar *et al.* (2015);

Ainda que os fatores locais e sistêmicos sejam importantes

no processo de BRONJ, um estudo prospectivo com acompanhamento de 252 pacientes oncológicos usuários de bifosfonatos, por pelo menos 2 anos, mostrou significância estatística apenas no tipo de bifosfonato e a duração do uso da droga como fator de risco para o desenvolvimento de BRONJ o que afirma Bamias *et al.* (2005).

Apesar da maioria dos artigos científicos de BRONJ serem relativos a pacientes oncológicos, têm-se também casos associados a pacientes com osteoporose. Shin *et al.* (2010) relatam um caso de uma paciente usuária de bifosfonato oral, por um ano, para tratamento de osteoporose que desenvolveu BRONJ um ano após a instalação de implantes. No presente estudo, uma paciente com seis anos de uso de bifosfonatos, fez a instalação de seis implantes na maxila. Trinta dias após a instalação, a gengiva na região dos implantes encontrava-se eritematosa com sintomatologia dolorosa. A paciente declarou não ter comunicado ao CD o uso da medicação. Foram realizadas radiografias periapicais digitais, orientado a paciente a redução ao máximo do uso da prótese total e enviado comunicado ao CD do uso da medicação e potencial risco de osteonecrose. Embora as radiografias periapicais não mostrassem alterações intra-ósseas dignas de nota, sugere-se o acompanhamento clínico radiográfico por no mínimo 17 meses após término do tratamento, devido descrição de desenvolvimento de BRONJ após instalação de implantes dentários na revisão de Shin *et al.* (2010). Embora em seu trabalho conclua que não há contra-indicação absoluta para realização de implantes em usuários de bifosfonatos, mas deve-se ter cuidado principalmente em pacientes com três anos de uso.

Para paciente com indicação de exodontia sugere-se avaliação sistêmica, checagem do tempo de uso do fármaco, orientação e planejamento da abordagem cirúrgica admitindo o potencial para desenvolvimento de BRONJ. Nestes casos deve ser estabelecido protocolo para abordagem cirúrgica mais segura, se esta for inevitável.

De fato a osteonecrose maxilar passou a preocupar o CD com o primeiro relato descrito em 2003 por Marx, porém ainda é um muito controverso e obscuro este processo. A anamnese criteriosa é essencial na identificação de usuários, sendo necessário inserir perguntas direcionadas ao uso do fármaco, via de administração e tempo de uso. Algumas pacientes desconhecem a ação deste tipo de fármaco, por não lembrarem, ou mesmo não terem recebido orientação e pensam se tratar de vitamina para os ossos. Os riscos existem no uso dos bifosfonatos como de outras drogas anti-reabsortivas, mas são necessárias mais pesquisas que forneçam embasamento para uma abordagem odontológica e terapêutica mais segura nestes pacientes.



## CONCLUSÃO

Os bifosfonatos são drogas importantes que reduzem a morbidade e mortalidade em pacientes com doenças que afetam o osso, porém existe o risco do desenvolvimento de BRONJ principalmente quando administrados por via intravenosa. Fatores de risco são encontrados com frequência em usuárias dos fármacos, sendo fundamental a sua identificação no planejamento terapêutico para o tratamento não se constituir como risco em lugar do benefício. O ideal é a adequação do meio bucal antes da administração de bifosfonatos, com tratamento das necessidades e orientação da higiene oral, a fim de evitar procedimentos odontológicos invasivos durante a terapia com bifosfonatos. Mas não se observa esta conduta e para que seja estabelecida precisará haver a conscientização de todos os indivíduos envolvidos: médicos, dentistas e pacientes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bisphosphonates have been indicated for treating diseases of bone metabolism. Currently, its therapeutic use has increased and with it, the adverse effects,

of which the most important is the induction of osteonecrosis of the jaw, is a complication of difficult treatment and solution.

**Objective:** To identify the prevalence and possible risk factors for the development of osteonecrosis in patients treated with bisphosphonates in HUCAM/UFES. **Methods:** Clinical examinations were performed and analysis of panoramic radiographs of patients in treatment with bisphosphonates in HUCAM/UFES. **Results:** 16 female patients were examined, aged between 55 and 84 years old. All patients have osteoporosis, and 87.5% have other systemic involvement. Periodontal disease is a risk factor for osteonecrosis most commonly presented in patients 56.25%. The bisphosphonate used by most patients was 70 mg alendronate sodium, being used by 87.5%. Drug administration is weekly and is made for all patients orally. The bisphosphonate usage time ranged from 2 months to 5.5 years. **Conclusion:** Risk factors for development are found in most users patients. It is therefore important to drug users to identify and existing risk factors, especially in postmenopausal women for the treatment does not constitute a risk rather than benefit.

**UNITERMS:** osteonecrosis, osteoporosis, bisphosphonates, jaw.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Niedźwiedzki T, Filipowska J. Bone remodeling in the context of cellular and systemic regulation: the role of osteocytes and the nervous system. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2015; 55(2): 23-36.
- 2- Gulsashi A. Osteoporosis and jawbones in women. *J Int Soc of Prev Community Dent*. 2015; 5(4): 263-267.
- 3- Reyes C, Hitz M, Prieto-alhambra D, Abrahamsen B. Risks and benefits of bisphosphonate therapies. *J. Cell. Biochem*. 2015; 117(1): 20-28.
- 4- Izzotti A, Menini M, Pulliero A, Dini G, Cartiglia C, Pera P, *et al*. Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: the role of gene-environment interaction. *J Anterior Med Hyg*. 2013; 54(3): 138-45.
- 5- Ruggiero S L, Woo S B. Biophosponate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am*. 2008; 52(1): 111-28.
- 6- Howie R N, Borke J L, Kurago Z, Daoudi A, Cray J, Zakhary I E, *et al*. A Model for Osteonecrosis of the Jaw with Zoledronate Treatment following Repeated Major Trauma. *Plos One*. 2015; 10(7): 1-16.
- 7- Kaneko K, Takahashi H. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Palatal Torus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015; 76(6): 353-356.
- 8- Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ*. 2008; 72(8): 919-29.
- 9- Ruggiero S L, Dodson T B, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, *et al*. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72(10): 1938-1956.
- 10- United States Food and Drug Administration: Background document for meeting of advisory committee for reproductive health drugs and drug safety and risk management advisory committee [acesso em 11 jun 2016]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm270958.pdf>
- 11- Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan, A, Shoenfeld Y, Gershwin M E. Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 32: 94-124.
- 12- Fialho SCMS. Atividade de doença como principal fator de risco para osteonecrose no lúpus eritematoso sistêmico de diagnóstico recente [tese]. Universidade de São Paulo; 2006.
- 13- Saad F, Brown J E, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer S M, Stopeck A T, *et al*. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012; 23(5): 1341.

- 14- Marx R E, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63(11): 1567-1575.
- 15- Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate and other risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(4): 625-31
- 16- Ruggiero S L, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102(4): 433-41.
- 17- Kraj M, Poglód R, Maj S, Owczarska K. The incidence of jaw osteonecrosis in multiple myeloma patients treated with bisphosphonates. *Acta Pol Pharm.* 2006; 63(5): 450-2.
- 18- Godinho M, Barbosa F, Andrade F, Cuzzi T, Silva MR. Torus Palatinus Osteonecrosis Related to Bisphosphonate: A Case Report. *Case Rep Dermatol.* 2013; 5(1): 120-125.
- 19- Neves I, Morais A, Magalhães A. Osteonecrose da mandíbula associada aos bifosfonatos em doentes com cancro do pulmão. *Rev Port Pneumol.* 2013; 19(5): 228-232.
- 20- Marx R E. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9): 1115-7.
- 21- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. *J Oral Maxillofac Surg.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. 2004; 62(5): 527-34.
- 22- Alsalleeh F, Keippel J, Adams L, Bavitz B. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of Jaw Reoccurrence after Methotrexate Therapy: A Case Report. *JOE.* 2014; 40(9): 1505-1507.
- 23- Lee BD, Park MR, Kwon KH. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a multiple myeloma patient: A case report with characteristic radiographic features. *Imaging Sci Dent.* 2015; 45(3): 199-203.
- 24- Kolar T, Nair S C, Kumar B. Osteonecrosis of Maxilla Secondary to Bisphosphonate Therapy: A Case Report. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015; (Suppl1): 52-6.
- 25- Naik NH, Russo TA. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Role of Actinomyces. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(11): 1729-1732.
- 26- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005; 23(34): 8580-8587.
- 27- Shin EY, Kwon YH, Herr Y, Shin SI, Chung JH. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontal Implant Sci.* 2010; 40(2): 90-5.
- 28- Anguita CT, Agurto PJ, Roa EI, Laissle CG. Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. *Rev. méd. Chile.* 2006; 134(9): 1161-1165.
- 29- Pérez SB, Barrero MV, Henríquez MS, Blanco AG, Knezevic M, Navarro JMC. *Rev. méd. Chile.* 2009; 137(2): 275-279.
- 30- Reiriz AB, Zorzi PM, Lovat CP. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report. *Clinics.* 2008; 63(2): 281-284.
- 31- Suleman YF, Meer S, Lurie R. Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaws: Review, Clinical Implications and Case Report. *Head Neck Pathol.* 2007; 1(2): 156-64.
- 32- Preidl RH, Ebker T, Raithel M, Wehrhan F, Neukam FW, Stockmann P. Osteonecrosis of the jaw in a Crohn's disease patient following a course of Bisphosphonate and Adalimumab therapy: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 6.
- 33- Moreno GG, Fernández MCA, Guerrero MF, Castro AB, Salvatierra AA, Guardia J, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(9): 1391-7

Endereço para correspondência:  
Camila Oliveira de Alencar  
E-mail: coalencar@gmail.com