

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

LETÍCIA DIAS CAMARGO CHON

**ESTUDO DOS BIOMARCADORES CTX E NTX NO RISCO DE
DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES, ASSOCIADA AO
USO DOS BISFOSFONATOS**

OSASCO/SP

2021

LETÍCIA DIAS CAMARGO CHON

**ESTUDO DOS BIOMARCADORES CTX E NTX NO RISCO DE
DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES, ASSOCIADA AO
USO DOS BISFOSFONATOS.**

**Monografia apresentada ao Curso de
Especialização *Lato Sensu* da Faculdade
Sete Lagoas como requisito parcial para
a conclusão do Curso de Cirurgia e
Traumatologia Buco Maxilo Facial.**

Área de concentração: Cirurgia

**Orientador: Prof. Dr. Nelson Masanobu
Sato.**

OSASCO/SP

2021

Letícia Dias Camargo Chon

Estudo da viabilidade dos Biomarcadores Biológicos, na Predição do Risco de Desenvolvimento de Osteonecrose dos Maxilares, Associada ao Uso dos Bisfosfonatos / Letícia Dias Camargo Chon. 34 f. ; il.

Orientação de Prof. Dr. Nelson Masanobu Sato.

Monografia (Especialização) – Faculdade Sete Lagoas – 2020.

1. Osteonecrose dos Maxilares. 2. Bisfosfonatos 3. Biomarcadores Biológicos

1. Título.

II.

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Monografia intitulada “**Estudo da viabilidade dos Biomarcadores Biológicos, na Predição do Risco de Desenvolvimento de Osteonecrose dos Maxilares, Associada ao Uso dos Bisfosfonatos**” de autoria da aluna **Letícia Dias Camargo Chon**, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Orientador. Prof.

Professor Examinador Dr.

Professor Examinador Dr.

OSASCO ____/____/2021.

RESUMO

A maior parte dos pacientes com osteonecrose diagnosticada, evolui com um quadro clínico grave. Por essa razão, alternativas de prevenção vêm sendo propostas, destacando-se os métodos direcionados à identificação de pacientes com risco de desenvolver MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw), em específico os biomarcadores biológicos, como o telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX), pelo possível potencial de indicar o grau de supressão de turnover ósseo e prever o risco do paciente desenvolver osteonecrose. Entretanto, trata-se de um tema bem controverso no meio científico, haja vista ainda estar em estudo. Em vista disso, objetivou-se revisar na produção científica a confiabilidade dos níveis séricos de marcadores do turnover ósseo, na predição do risco do desenvolvimento de MRONJ como efeito adverso tardio dos bisfosfonatos. Os achados na literatura evidenciaram que nos estudos iniciais a medição dos níveis de CTX foi apontada como preditiva do risco de desenvolvimento de MRONJ. Estudos desenvolvidos posteriormente concluíram que o exame de CTX não é preditivo do desenvolvimento da MRONJ para avaliação individual de um paciente, mas fez reconhecer que os valores entre 150 e 200 pg/ml colocam o paciente "em risco". Sendo assim, a ideia de solicitar o CTX é adjuvante e aliada a um planejamento completo ao paciente. Foram também estudados outros biomarcadores ósseos como osteocalcina, aminoterminal, deoxipiridinolina e fosfatase alcalina óssea, porém, estes apresentam um elevado grau de variabilidade, o que tornam os resultados imprecisos. Sugere-se que o Fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP5b) e o receptor ativador de fator nuclear kappa-B e o seu ligante/ osteoprotegerina (RANKL/OPG) são potenciais preditores para o risco de desenvolver MRONJ. Embora positivos, existem ressalvas que ensaios clínicos randomizados com seres humanos ,devem ser realizados para a confirmação dos resultados obtidos em estudos com animais.

Palavras-chave: Osteonecrose dos Maxilares. Bisfosfonatos. Biomarcadores Biológicos.

ABSTRACT

Most patients with diagnosed osteonecrosis evolve with a severe clinical picture. For this reason, prevention alternatives have been proposed, highlighting methods aimed at identifying patients at risk of developing MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw), specifically biological biomarkers, such as the collagen carboxy-terminal telopeptide type I (CTX) for the possible potential to indicate the degree of suppression of bone turnover and predict the risk of the patient developing osteonecrosis. However, it is a very controversial topic in the scientific community, since it is still under study. In view of this, the objective was to review in scientific production the reliability of serum levels of bone turnover markers in predicting the risk of developing MRONJ as a late adverse effect of bisphosphonates. The findings in the literature showed that in the initial studies the measurement of CTX levels was identified as predictive of the risk of developing MRONJ. Studies developed later concluded that the CTX exam is not predictive of the development of MRONJ for individual assessment of a patient, but it did recognize that values between 150 and 200 pg/ml put the patient "at risk". Therefore, the idea of ordering CTX is adjuvant and combined with complete patient planning, other bone biomarkers such as osteocalcin, aminoterminal, deoxypyridinoline and bone alkaline phosphatase have also been studied, however, these have a high degree of variability, which makes the results inaccurate. tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) and kappa-B nuclear factor activating receptor and its ligand/osteoprotegerin (RANKL/OPG) are potential predictors of the risk of developing MRONJ. Although positive, there are caveats that clinical trials randomized trials with humans should be performed to confirm the results obtained in animal studies.

Keywords: Osteonecrosis of the Jaws. Bisphosphonates. Biological Biomarkers.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
NTX	Aminoterminal
BAP	Fosfatase alcalina óssea específica
BRONJ	Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw
CTX	Telopeptídeos carboxi-terminal do colágeno tipo I
DPD	Deoxipiridinolina (DPD)
MRONJ	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw
OC	Osteocalcina
OPG	Posteoprotegerina
POI	Procedimento odontológico invasivo
PTH	Paratormônio
RANK	Receptor ativador de fator nuclear kappa-B
RANKL	Receptor ativador de fator nuclear kappa-B e o seu ligante
TRACP5b	Fosfatase ácida tartarato-resistente

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
2. PROPOSIÇÃO	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
4. DISCUSSÃO	26
5. CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1. INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são substâncias não metabólicas, análogas sintéticas do pirofosfato inorgânico, com propriedades anti-reabsorção, prescritos há décadas para o tratamento de desordens caracterizadas pelo aumento da reabsorção óssea, como osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita, hipercalcemia maligna e metástases ósseas de neoplasias malignas. O mecanismo de ação atua no metabolismo ósseo, impedindo a atividade osteoclástica e o turnover ósseo, conferindo uma maior densidade ao tecido ósseo (SALGUEIRO *et al.*, 2019; SIMPIONE *et al.*, 2020).

Estes fármacos contêm um regulador endógeno da mineralização óssea, que possui a propriedade quelante sobre os íons cálcio unindo-os à hidroxiapatita das superfícies de ossos em remodelamento. Por conseguinte, reduzem potencialmente a reabsorção óssea haja vista inibirem os osteoclastos maduros bem como o recrutamento de seus precursores. Trata-se de uma classe de medicamentos que impedem a perda de massa óssea através da inibição do receptor ativador de fator nuclear kappa-B e o seu ligante (RANKL) bloqueando a diferenciação e ativação osteoclástica (SANTOS; OLIVEIRA; FÉLIX, 2011; LACERDA, 2019).

Considera-se a utilização dessa classe de fármacos segura, todavia, o uso prolongado correlaciona-se a possíveis efeitos adversos. Evidências demonstraram alteração no metabolismo ósseo, comprometendo, assim, a capacidade de reparação óssea. Além do efeito sobre os tecidos ósseos, os bisfosfonatos possuem propriedades antiangiogênicas pela diminuição da circulação de fator de crescimento vascular endotelial, e ainda o potencial de inibir a proliferação de queratinócitos, promovendo a exposição óssea e conseqüentemente favorecendo a osteonecrose (KIM *et al.*, 2015; MIRANDA *et al.*, 2018; STRAMANDINOLI-ZANICOTTI *et al.*, 2018).

Portanto, osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos é reconhecidamente uma importante complicação do tratamento prolongado com bisfosfonatos (SALES; CONCEIÇÃO, 2020). Outros fatores predisponentes, ou gatilhos, apontados na literatura são os seguintes: extração dentária (aproximadamente 75% dos casos), doença periodontal, cirurgias dento alveolares, higiene oral deficiente, diabetes mellitus, traumas, terapia com glicocorticoide e uso de próteses dentárias mal ajustadas. O estabelecimento de focos de infecção e de

inflamação é uma das complicações, cujo reparo fica dificultado pelos bisfosfonatos (SANTOS; OLIVEIRA; FELIX, 2011; KHAN *et al.*, 2015; SZENTPÉTERI *et al.*, 2010).

Na maior parte dos casos, a cicatrização de uma ferida óssea aberta, como no caso de uma extração dentária, acontece de modo rápido e sem apresentar infecção, normalmente. Entretanto, quando o suprimento vascular dos maxilares está comprometido, pelo uso de bisfosfonatos, por exemplo, qualquer injúria pode tornar esse sítio mais propenso a não cicatrizar (DAHIYA; SHUKLA; GUPTA, 2013; POUBEL *et al.*, 2018).

Desse modo, a não cicatrização, ou o atraso no reparo ósseo, facilita a instalação de processo infeccioso com conseqüente necrose e exposição óssea. É oportuno lembrar que as primeiras associações entre exposições de osso necrótico que não cicatrizavam com os bisfosfonatos ocorreu no ano de 2003, sendo denominadas como “Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw” (BRONJ), por Max e seus colaboradores após um período de observação em um estudo, no qual reportaram casos de pacientes com extensa lesão osteolítica semelhante à osteomielite nos ossos maxilares, cuja origem foi atribuída à terapia com altas doses deste tipo de fármaco (GRANATE-MARQUES *et al.*, 2019).

Desde então, relatos de casos e estudos retrospectivos demonstraram a ocorrência de osteonecrose dos ossos maxilares, associada ou não à manipulação cirúrgica dentoalveolar. Dentre as pesquisas que foram publicadas abordando esta temática destaca-se, devido à grande relevância e contribuição, a conduzida por Salvatore Ruggiero, com a primeira publicação do sistema de estadiamento da BRONJ (ALLEN; RUGGIERO, 2014).

Outro evento de grande importância ocorreu no ano de 2007, quando a “American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons” (AAOMS) definiu pela primeira vez a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. Entretanto, na sua última “Position Paper”, publicada no ano de 2014, recomendou a alteração da designação BRONJ, para “Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw” (MRONJ), devido ao aumento do número de casos de osteonecrose dos maxilares desencadeados por outros fármacos para além dos bisfosfonatos, nomeadamente pelo denosumab e alguns antiangiogênicos (SALDANHA *et al.*, 2012; KHAN *et al.*, 2015).

Na atualidade, define-se a MRONJ pela presença cumulativa das três seguintes condições: terapêutica atual ou prévia com agentes antirreabsortivos ou

antiangiogênicos; exposição óssea ou presença de fístula intra ou extra oral, que permita acesso ao osso, na região maxilofacial; com duração superior a oito semanas; e ausência de história de radioterapia na região da cabeça e pescoço, assim como de metástases ósseas que atinjam os maxilares (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Este agravo compromete significativamente a qualidade de vida e produz elevada morbidade nos pacientes (VAHTSEVANOS *et al.*, 2009; MEIRA *et al.*, 2013; ALENCAR; BERNARDI, 2014; LEITE *et al.*, 2015; SANCHEZ *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2016). A recorrência de casos de MRONJ em pacientes em uso de bisfosfonatos promoveu uma reavaliação das indicações e da duração dos regimes terapêuticos, tanto pela via oral quanto endovenosa nas diversas doenças (KWON *et al.*, 2015; SPANOU *et al.*, 2015; MIGLIARIO *et al.*, 2017).

Os pacientes comprometidos podem apresentar sinais e sintomas muitas vezes variados e inespecíficos podendo incluir dor, sinais infecciosos como a presença de exsudado purulento e fístulas não associados a causa periodontal ou odontogênica, edema e celulite, alterações neurológicas como parestesias do lábio ou da região do mento, mobilidade dentária e/ou perda de peças dentárias e halitose. Além da subsequente exposição óssea e colonização da mesma com formação de biofilme (OTTO *et al.*, 2018). Nas radiografias observa-se aumento da densidade trabecular, cicatrização deficiente de alvéolos de extração, formação de sequestros ósseos, alargamento do canal mandibular e/ou do assoalho do seio maxilar e neoformação óssea periosteal. Histologicamente são descritos espaços medulares acelulares vazios juntamente com osso necrótico e numerosas lacunas de Howship (LEITE *et al.*, 2015).

Até o momento inexistente um tratamento "padrão ouro" para os pacientes com MRONJ. As três grandes categorias de intervenção são abordagens conservadoras (enxágue bucal, antibióticos), intervenções cirúrgicas e estratégias não cirúrgicas adjuvantes, como, por exemplo, oxigenoterapia hiperbárica, plasma rico em plaquetas que podem ser usadas em combinação (VASCONCELOS; BELA; SOBRAL, 2017; SANTOS *et al.*, 2015).

A maior parte dos pacientes com osteonecrose diagnosticada evolui com um quadro clínico grave. Por essa razão, alternativas de prevenção vêm sendo propostas, se destacando os métodos direcionados à identificação de pacientes com risco de desenvolver MRONJ (FRIEDLANDER *et al.*, 2015), em específico os

biomarcadores biológicos, como o telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX) pelo possível potencial de indicar o grau de supressão de turnover ósseo e prever o risco do paciente desenvolver osteonecrose. Entretanto, trata-se de um tema bem controverso no meio científico, haja vista ainda estar em estudo (DODSON, 2010; FLICHY-FERNÁNDEZ *et al.*, 2012).

Em vista disso, surgiu o interesse em recorrer à revisão de literatura com o intuito de investigar a eficácia de biomarcadores biológicos para o rastreamento de paciente em risco de desenvolver MRONJ.

Justifica-se a escolha por esta linha de investigação devido ao fato da determinação do risco de MRONJ ser de extrema importância no âmbito da Odontologia, sobretudo antes que qualquer intervenção invasiva seja realizada, visto que os procedimentos odontológicos desta natureza encontram-se entre os principais fatores predisponentes para as lesões, particularmente as exodontias.

Em um estudo pioneiro descobriu-se em uma amostra a ocorrência de exposições ósseas dolorosas, em mandíbula e/ou maxila, que não respondiam ao tratamento médico ou cirúrgico, em pacientes que faziam uso de pamidronato e

ácido zolendrônico. Nesta observação, constatou-se ainda diferenças entre os bisfosfonatos contendo nitrogênio (pamidronato e ácido zolendrônico, alendronato, risedronato, ibandronato) e os que não contêm (etidronato, tiludronato, clodronato), correlacionando os primeiros a um risco maior, por possuírem uma metabolização difícil, com o potencial de provocar uma ação prolongada, culminando no acúmulo nos ossos (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018).

Pesquisas posteriores ratificaram que os mais graves efeitos adversos desta classe de medicamentos, como a MRONJ, são mais comumente associados aos bisfosfonatos nitrogenados de administração intravenosa, como pamidronato e zoledronato. Todavia, o risco para pacientes em uso de bisfosfonatos orais, embora menor, também deve ser considerado preocupante, devido a quantidade significativa de prescrições de tais fármacos para o tratamento de osteoporose e osteopenia, sendo, portanto, muito provável que os profissionais da área de saúde se deparem com algum caso na prática clínica (SOUSA *et al.*, 2018; JESUS *et al.*, 2019).

A incidência da MRONJ apresenta taxas que variam entre 1 a 15% dos casos em pacientes sob tratamento de drogas intravenosas, com elevadas doses, como os portadores de câncer, sendo menos comum em usuários de fármacos orais, com prevalência menor que um caso por 100,000 pessoas/ano de exposição (MOZZATI;

ARATA; GALLESIO, 2013; KHAN *et al.*, 2015; WAN; SHEELEY; LEE, 2020). Justifica-se essa pequena taxa de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos orais devido à baixa disponibilidade e uso de doses reduzidas desta classe de fármacos (RUGGIERO *et al.*, 2009; DIZ *et al.*, 2012).

No ano de 2015 publicou-se uma extensa série que analisou os casos de MRONJ no sistema de relato de eventos adversos da “Food and Drug Administration” dos Estados Unidos, no período de 2010 e 2014, demonstrando a identificação de 3.310.419 eventos adversos causados por medicações, dos quais 17.119 eram casos de osteonecrose, sendo a maior parte associada ao uso de bisfosfonatos (67,1% com ácido zolendrônico, 42,7% com alendronato e 30,7% com pamidronato), 6,9% com denosumabe, 7% com agentes antiangiogênicos (4,1% bevacizumab, 2,4% sunitinib, 0,5% soranfenib) e 112 casos foram associados com inibidores da m-TOR (everolimus e temsirolimus) (ZHANG *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2020).

O principal fator contribuinte para o desenvolvimento de osteonecrose se refere ao tempo durante o qual o paciente toma bisfosfonato oral, uma vez que a maioria dos casos acontece após três anos ou mais de exposição. Devido à mínima absorção dos bisfosfonatos orais, o acúmulo gradativo no tecido ósseo pode comprometer os osteoclastos de modo menos severo e também permite que a medula óssea mantenha seu ritmo, mesmo com a diminuição de osteoclastos, retardando, assim, o surgimento de exposição óssea, além de amenizar a sua gravidade e possibilitar a recuperação com a descontinuação da droga (SOUSA *et al.*, 2018; JESUS *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2020).

Por conta desta evidência, marcadores do turnover ósseo vêm sendo indicados para a avaliação precoce da resposta a terapias empregadas para a perda óssea, como os bisfosfonatos. Esta indicação advém do fato de que o esqueleto sofre uma renovação constante, tendo em vista o processo denominado remodelação óssea, caracterizado por duas atividades simultâneas e opostas, de deposição e de reabsorção óssea. Assim, compreende a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, a formação óssea mediada por osteoblasto e a (re)mineralização da matriz óssea recém secretada por osteoblastos, a osteoide. O seu início se dá com os osteoclastos degradando a superfície mineralizada a partir da secreção de ácidos e de proteases que liberam as fibras colágenas presentes no osso (CREMERS; FAROOKI, 2011). A dinâmica equilibrada entre a atividade

osteoblástica e osteoclástica estabelece a produção, manutenção ou destruição óssea (MCGREEVY; WILLIAMS, 2011).

Na degradação óssea tem-se a liberação de biomarcadores da reabsorção óssea, envolvendo os produtos do rompimento das fibras colágenas como a deoxipiridinolina (DPD), e os telopeptídeos carboxiterminal cross-linked do colágeno tipo I e aminoterminal cross-linked do colágeno tipo I. A fase seguinte da remodelação óssea corresponde à deposição de osteoide, matriz recém sintetizada não mineralizada, pelos osteoblastos. De igual modo, na formação óssea, também ocorre a liberação de biomarcadores como, por exemplo, os propeptídeos amino(N-) e carboxi (C)-terminal do colágeno tipo I, osteocalcina (OC) e fosfatase alcalina óssea específica (BAP) (CREMERS; FAROOKI, 2011).

A interferência dos bisfosfonatos na remodelação óssea se dá especificamente na mais importante via de diferenciação osteoclástica, o Sistema receptor ativador de fator nuclear kappa-B (RANK), o seu ligante (RANKL) e OPG, que em condições normais, o RANK, expresso na membrana plasmática dos osteoclastos, une-se ao seu ligante RANKL, cuja expressão ocorre na membrana plasmática dos osteoblastos, promovendo uma série de sinais que resulta na diferenciação e maturação dos osteoclastos. Por sua vez, a OPG ao se unir ao RANKL, impossibilita-o de estabelecer uma interação com o RANK, inibindo, conseqüentemente, a ocorrência de diversas reações que induzem a diferenciação e maturação osteoclástica (SANTOS; OLIVEIRA; FELIX, 2015; SOUSA *et al.*, 2018).

Portanto, os bisfosfonatos atuam inibindo o RANKL, reduzindo, dessa maneira, a interação entre osteoblastos e osteoclastos necessária à diferenciação e maturação dos osteoclastos. Neste processo de inibição tem-se a liberação de marcadores da atividade osteoclástica como sinalizadores. Estes advêm do colágeno tipo I, que consiste no principal elemento da matriz orgânica, por representar 98% da proteína do osso. No decorrer do processo de reabsorção óssea, o colágeno é clivado pelas células osteoclásticas que promovem a quebra das ligações das suas cadeias, resultando na eliminação de pequenos fragmentos de suas extremidades, denominados de telopeptídeos, que são marcadores da atividade osteoclástica, posteriormente liberados à circulação sanguínea e excretados pela urina. São dois telopeptídeos gerados, o aminoterminal (NTX) e o CTX, ambos podem ser dosificados no sangue ou na urina, por técnicas de imunoenensaio (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Desse modo, nos casos de aumento da remodelação óssea, os valores de CTX se encontram aumentados. Do contrário, quando existe uma redução no turnover, os níveis deste marcador bioquímico decrescem, bem como acontece com o uso de bisfosfonatos. Tais alterações podem ser observadas em algumas semanas a partir do início da terapia medicamentosa (LEE; SUZUKI, 2009; DAL PRÁ *et al.*, 2017).

Os valores observados em indivíduos que não fazem uso de bisfosfonatos encontram-se superiores a 300 pg/mL, frequentemente oscilando entre 400 pg/mL e 500 pg/mL. Diferentes níveis de supressão da remodelação óssea normal são representados por valores menores. Por conseguinte, há um consenso que valores inferiores a 100 pg/mL representam elevado risco ao desenvolvimento de MRONJ, 100 pg/mL a 150 pg/mL representam risco moderado e acima de 150 pg/mL representam risco mínimo ou inexistente (MARX; CILLO; ULLOA, 2007).

Na realização do teste obtém-se um mililitro de sangue, a ser acondicionado em um tubo na temperatura ambiente. Recomenda-se a coleta no período da manhã, devido a possíveis mudanças ao longo do dia, com o potencial de elevar os valores no final da tarde ou noite (CARINI *et al.*, 2012). Os níveis de CTX encontram-se dependentes de idade, sexo, fumo, ovulação, uso de outras drogas, exercício físico, ritmo circadiano, função renal e jejum (PASOFF, 2013).

A proposta pioneira de utilizar o teste CTX como indicador do risco de desenvolvimento de MRONJ é atribuída a Marx, Cillo e Ulloa (2007), cujo estudo compreendeu na amostra 30 casos de exposição óssea em maxila e mandíbula induzida por osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos orais. Os resultados obtidos mostraram que 17 pacientes, portadores de osteonecrose e ainda em uso de bisfosfonato oral no momento da coleta de sangue, apresentaram um valor médio de 72,9 pg/mL no teste CTX. Passados seis meses de “drug holiday”, essa média alterou-se para 228,2 pg/mL, representando um aumento médio de 25,9 pg/mL ao mês. Já o grupo de treze pacientes, que realizou “drug holiday” antes da coleta de amostra para o teste, apresentou valores para o teste que variaram de 153 pg/mL a 303 pg/mL, representando um incremento de 26,4 pg/mL por mês de suspensão da medicação. Tais achados evidenciam uma significativa melhora nos valores de CTX em todos os pacientes do estudo após seis meses de “drug holiday”, denotando existir uma resposta e recuperação do tecido ósseo com a suspensão do fármaco. Logo, tem-se um aumento na função osteoclástica previsto pelo CTX, demonstrando

que a interrupção do uso de bisfosfonato oral por um prazo de quatro a seis meses se apresenta seguro e pode reduzir risco de osteonecrose, mesmo com a realização de procedimentos orais invasivos.

Convém ressaltar que o risco de desenvolver MRONJ é mínimo no início do tratamento com bisfosfonatos, mas aumenta após três anos, o que demanda atenção especial à higiene oral e o acompanhamento pelo cirurgião-dentista para que seja periodicamente feita a aplicação de flúor, bem como a prescrição de bochechos com antibacterianos e avaliação da doença gengival, cáries, lesões periapicais, mobilidade dental, áreas edêntulas, raízes remanescentes e estabilidade da prótese e ainda a extração de dentes irrecuperáveis ou que possui mau prognóstico (KIM *et al.*, 2015). O uso desta classe de medicamentos deve ser adiado até que todos os procedimentos dentários sejam executados, com exceção no caso da hipercalcemia com risco de morte (HONG-JOON; TAE-JUN; KANG-MIN, 2016).

Nos casos confirmados de MRONJ os principais objetivos do tratamento da são eliminar a dor, controlar a infecção e minimizar a progressão da necrose óssea. Na atualidade, propõem-se terapias exitosas em todos os estágios de MRONJ, quer sejam eles conservadores ou invasivos. Mas, nas principais diretrizes publicadas, a eleição do tipo de tratamento encontra-se vinculada ao estadiamento clínico do paciente. A comissão especial reunida pela AAOMS em setembro de 2013, recomendou a adoção de um sistema de estadiamento revisado com o intuito de conduzir as diretrizes de tratamento e obter dados para a avaliação do prognóstico em pacientes que foram expostos a terapias antirreabsortivas (IV ou oral) ou antiangiogênicas, como demonstrado no Quadro 1 (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018).

Quadro 1 – Estadiamento e estratégias de tratamento da MRONJ.

Classificação	Tratamento*
Em risco Pacientes assintomáticos, sem osso necrótico aparente, que foram tratados com antireabsortivos (IV ou oral) ou antiangiogênicos	Nenhum tratamento indicado Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos)
Estágio 0 Pacientes sem evidência de exposição óssea; sintomas inespecíficos; alterações radiográficas Sintomas: Odontalgia sem causa dentária aparente, dor óssea no maxilar que pode irradiar	Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos) Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos Antibióticos a base de penicilina:

<p>para a região da articulação temporomandibular (ATM), dor do seio maxilar (que pode ser associado com inflamação e espessamento da parede do seio maxilar), função neurossensorial alterada.</p> <p>Achados clínicos: alterações do trabeculado ósseo padrão e sem osso em cavidades de extração, na radiografia é observado regiões de osteonecrose envolvendo o osso circundante, espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição de espaço do ligamento periodontal)</p> <p>Estes achados inespecíficos podem ocorrer em pacientes com história de MRONJ nas fases 1, 2, 3 ou que tenham se curado, não tendo nenhuma evidência de osso exposto</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fenoximetilpenicilina potássica (Meracilina®, Pen-Ve-Oral®, Penicilina-V®) – 500 mg, seis em seis horas - Amoxicilina (Amoxil®, Amoxicilina®) – 500 mg, oito em oito horas
<p>Estágio 1</p> <p>Osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, em pacientes que são assintomáticos e sem evidência de infecção. Estes pacientes podem apresentar resultados radiográficos como relatado no estágio 0</p>	<p>Orientar a higiene; Educação do paciente (esclarecer riscos); Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana, sendo indicado Gluconato de Clorexidina 0,12% (Periogard®) duas ou três vezes ao dia; Acompanhamento clínico trimestral; Proteção do osso exposto ao trauma mastigatório (splints, próteses devem ser revistas e redesenhadas); Analgésicos; Revisão das indicações da terapia continuada com bisfosfonatos</p>
<p>Estágio 2</p> <p>Osso necrótico e exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, associados com infecção, evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta.</p> <p>Mobilidade dental (sem relação com problema periodontal crônico), fístulas periapicais ou periodontais sem associação com necrose pulpar, cárie, traumas ou restaurações.</p> <p>Na radiografia é observado perda óssea ou reabsorção sem relação com doença periodontal crônica. Podem também ter o aspecto radiográfico relatado no estágio 0</p>	<p>Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana (Gluconato de Clorexidina 0,12%, Periogard®), três vezes ao dia</p> <p>Analgésicos</p> <p>Irrigar local com</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clorexidina a cada 72 horas por quatro semanas - Ou PVPI <p>Antibióticos a base de penicilina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenoximetilpenicilina potássica (Meracilina®, Pen-Ve-Oral®, Penicilin-V®) – 500 mg, de seis em seis horas; - Amoxicilina (Amoxil®, Amoxicilina®) – 500 mg, de oito em oito horas; - Amoxicilina+ácido clavulânico (Clavulin®) - 500mg+125mg, de oito em oito horas; - Clindamicina (Clindacin®, Dalacin C®) – 300mg, de doze em doze horas; - Associação com Metronidazol (Flagyl®) – 500mg, de oito em oito horas; <p>Debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e para controlar a infecção</p>
<p>Estágio 3</p> <p>Osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso em pacientes com infecção e dor, e com pelo menos um dos achados clínicos</p>	<p>Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana</p> <p>Antibióticos a base de penicilina</p> <p>Analgésicos</p> <p>Debridamento cirúrgico ou ressecção</p>

<p>seguintes: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila), resultando em fraturas patológicas, fístula extraoral, oroantral ou comunicação nasal ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou o assoalho do seio</p>	
--	--

* Independentemente do estágio da doença, segmentos móveis de sequestros ósseos devem ser removidos sem expor o osso que não está envolvido. Exodontias de dentes sintomáticos envolvidos por osso necrótico exposto devem ser consideradas já que é pouco provável que a extração exacerbe o processo necrótico estabelecido.

Fonte: (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018, p. 55).

As terapias conservadoras contemplam a manutenção de uma higiene oral adequada, extinção de doenças dentais e periodontais ativas, uso tópico de exagutórios bucais antimicrobianos e administração de terapia antibiótica sistêmica, quando necessária. Esta abordagem é a base do tratamento e, embora possa não necessariamente levar à completa resolução das lesões, tem o potencial de promover o alívio sintomático a longo prazo (RUGGIERO *et al.*, 2014). Ressecções ósseas, desbridamentos, antibioticoterapia, oxigenação hiperbárica, aplicação tópica de ozônio, irrigação local com solução antimicrobiana, emprego de plasma rico em plaquetas e laserterapia são estratégias de tratamento local (HEGGENDORN *et al.*, 2015; HONG-JOON; TAE-JUN; KANG-MIN, 2016; VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018; COTERÓN *et al.*, 2019; VIANA *et al.*, 2019).

A terapia vem sendo indicada na abordagem da MRONJ, devido aos resultados bem-sucedidos, mostrando-se uma alternativa viável para pacientes que estão sendo tratados com agentes antirreabsortivos para osteoporose. Nesses casos indica-se a dose de 20 µg ao dia até a cura completa da lesão, que varia entre quatro semanas e seis meses. Acredita-se que esta medicação se torne uma alternativa aos tratamentos conservadores de eleição já descritos, entretanto, sua utilização ainda demanda evidências mais consistentes, que somente serão possíveis com o desenvolvimento de estudos metodologicamente desenhados para avaliar esse desfecho (OHBAYASHI *et al.*, 2013; PELAZ *et al.*, 2014; ZANDI *et al.*, 2018).

2. PROPOSIÇÃO

Revisar na produção científica a confiabilidade dos níveis séricos de marcadores do turnover ósseo na predição do risco do desenvolvimento de MRONJ como efeito adverso tardio dos bisfosfonatos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Kunchur et al. (2009) investigaram os valores do CTX em uma amostra composta por 348 pacientes em uso de bisfosfonatos, sendo que 222 seriam submetidos a exodontias. Os resultados obtidos mostraram que dentre estes somente um apresentou osteonecrose e o valor do seu CTX foi de 126 pg/mL. Nesse grupo, a única correlação observada se refere à elevação dos níveis de CTX com a interrupção da terapia com bisfosfonatos, bem como baixo valor de CTX no decorrer do tratamento. Por conta deste achado, os autores estabeleceram que uma zona segura para impedir o desenvolvimento de MRONJ encontra-se em níveis de CTX acima de 200 pg/mL, ou seja, similar aos resultados obtidos por Marx, Cillo e Ulloa (2007). Também, constataram que após o “drug holiday”, a remodelação óssea retorna à normalidade, com taxas mensais de 26,4 pg/mL de aumento, ratificando o achado dos autores anteriormente mencionados. Tais informações possibilitam o cálculo do tempo necessário para a cessação do tratamento com bisfosfonato oral para normalizar o turnover ósseo. Em conclusão, destacam que o teste CTX pode identificar pacientes em zona de risco para o desenvolvimento de MRONJ e, se necessário, a terapia com bisfosfonato oral deve ser suspensa para tirar o paciente dessa zona. Todavia, não pode ser considerado como um preditor de MRONJ.

No estudo conduzido por Lazarovici et al. (2010) avaliou-se o valor preditivo dos níveis séricos de marcadores ósseos no desenvolvimento de MRONJ, em pacientes tratados com bisfosfonatos, submetidos a procedimentos cirúrgicos dento-alveolares. A amostra foi composta por 78 pacientes, sendo 51 tratados com bisfosfonatos orais e 27 com bisfosfonatos intravenosos, submetidos a intervenções cirúrgicas orais. Nestes, foram obtidas amostras de sangue pré-operatórias para avaliar três marcadores: CTX, fosfatase alcalina específica do osso e hormônio

paratireoide. Os resultados obtidos mostraram que 18 pacientes (23%) desenvolveram MRONJ, sendo 4 fazendo uso de bisfosfonatos orais (7,8% no seu total) e 14 de endovenosos (51,8% no seu total). Os níveis de CTX foram analisados em 74 participantes. Dentre estes, 59 possuíam valor do CTX maior que 150pg/ml e nove (15,3%) desenvolveram MRONJ. Os outros 15 pacientes possuíam valor do CTX abaixo de 150pg/m e 08 (53,3%) deles desenvolveram a doença. Os níveis de fosfatase alcalina específica do osso foram significativamente menores em pacientes que tomaram bisfosfonatos orais e desenvolveram MRONJ. Os níveis de hormônio da paratireoide foram semelhantes nos pacientes que desenvolveram e não desenvolveram MRONJ. Os autores concluíram que embora não seja um fator preditivo definitivo da osteonecrose, os níveis séricos de CTX são úteis na determinação do seu risco.

Kwon *et al.* (2011) conduziram um estudo retrospectivo a fim de examinar a possibilidade de utilização de CTX e OC séricos como marcadores de risco para MRONJ. A amostra foi composta por 23 pacientes (um homem, 22 mulheres) com diagnóstico de MRONJ por meio de exames clínicos e radiográficos. Os dois marcadores bioquímicos foram avaliados durante um checkup regular para o controle da osteoporose. Os resultados obtidos mostraram que todos os pacientes com MRONJ haviam tomado alendronato para o tratamento da osteoporose, e os resultados dos níveis de ambos os marcadores bioquímicos foram baixos. Por conta deste achado os autores concluíram que, durante a terapia com bisfosfonatos, a consideração simultânea de CTX mostrando inibição da reabsorção óssea e OC indicando o grau de formação óssea pode ser um conjunto de marcadores de risco que permite a previsão de risco para MRONJ antes da cirurgia dentária invasiva.

Flichy-Fernández *et al.* (2012) desenvolveram um estudo com 50 pacientes em uso de bisfosfonatos orais que seriam submetidos a colocação de implantes dentários. A amostra foi distribuída em dois grupos: aqueles que não tiveram a medicação suspensa antes do exame e aqueles que tiveram o fármaco suspenso. Todos foram submetidos ao exame CTX em estado de jejum e os resultados avaliados de acordo com os valores descritos no estudo conduzido por Marx, Cillo, Ulloa (2007). Os resultados obtidos não apontaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos níveis de CTX e ao risco de

osteonecrose. Os autores ao correlacionarem a dose total do fármaco, duração do tratamento, peso corporal do paciente e tempo após a suspensão do tratamento concluíram que o CTX ainda não pode ser um exame complementar determinante do risco de osteonecrose em pacientes tratados com bisfosfonatos orais. A suspensão da medicação não influenciou nos níveis do marcador. Ao final do estudo é feita uma ressalva quanto à necessidade da realização de mais estudos com amostras maiores.

O'Connell, Ikeagwani e Kearns (2012) avaliaram a efetividade do CTX em prever o desenvolvimento de MRONJ. Para tanto, no decorrer de 18 meses, acompanharam uma amostra composta por 21 pacientes, com idade média de 59 anos e 95% do sexo feminino, sob tratamento para osteoporose com bisfosfonato, por via oral, que seriam submetidos a cirurgia dentoalveolar. Cada um desses indivíduos foram submetidos a uma análise pré-cirúrgica do sangue em jejum a fim de verificar o seu nível de CTX. Os resultados obtidos mostraram que o valor deste biomarcador inferior a 150 pg/mL foi observado em 47,6% dos participantes. Independentemente desse achado, todos foram submetidos à intervenção cirúrgica planejada sem demora e, durante o prazo médio de cinco meses (intervalo entre três e onze meses), apresentando uma cicatrização normal sem desenvolvimento de osteonecrose pós-operatório. Os autores concluíram que a sensibilidade e o valor preditivo positivo dos níveis de CTX menor que 150 pg/mL a serem avaliados com o desenvolvimento pós-operatório de MRONJ não eram aplicáveis, todavia, a especificidade foi de 52,3% e o valor preditivo negativo de 100%.

Kim *et al.* (2013) por meio de um estudo caso-controle investigaram as possíveis associações entre biomarcadores ósseos e MRONJ. A amostra do grupo teste foi composta por 37 pacientes com MRONJ instalada; dentre estes, 35 faziam uso de bisfosfonatos para osteoporose e 2 para tratamento de câncer. Já o grupo controle foi composto por 37 pacientes submetidos ao tratamento com bisfosfonato por mais de 24 meses e nunca desenvolveram MRONJ. Os grupos foram equiparados em relação ao sexo e à idade. Foram avaliados biomarcadores da reabsorção óssea, como CTX, NTX e DPD, como da formação óssea, como a BAP e a OC, além do PTH. A hipótese apresentada na pesquisa era a de que níveis anormais desses biomarcadores representaria a supressão excessiva da

remodelação, desse modo, poderiam ser usados para aferir o risco de desenvolver osteonecrose. Os achados mostraram que os biomarcadores CTX, NTX, DPD podem avaliar a quantidade de osso absorvida por osteoclastos, porém, estes marcadores têm um elevado grau de variabilidade, o que tornam os resultados imprecisos. Já o PTH, possui uma melhor chance de servir como indicador para esse tipo de ocorrência. Após a análise dos dados, os autores concluíram não existirem evidências suficientes para que os marcadores investigados sejam reconhecidos na predição do risco. Sugerem o marcador TRACP5b como promissor, mas advertem a necessidade de mais pesquisas para que isso se confirme.

Hutcheson et al. (2014) avaliaram a capacidade do teste CTX na identificação de pacientes com alto ou baixo risco de desenvolver MRONJ. Para tanto, realizaram um estudo prospectivo com 950 pacientes (idade média de 71 anos) recebendo tratamento com bisfosfonato oral para osteoporose e que seriam submetidos a extração dentária. Todos os participantes foram submetidos ao teste CTX previamente à cirurgia. Os resultados obtidos mostraram que 282 pacientes apresentaram níveis deste marcador com valor inferior a 150 pg/mL e a eles foi indicado um “drug holiday”. Contudo, apenas 101 pacientes aceitaram. Dos 181 pacientes restantes, os quais não fizeram “drug holiday”, quatro desenvolveram osteonecrose dos maxilares após a exodontia, sendo que todos tinham idade superior a 70 anos, usavam alendronato, apresentavam comorbidades e não eram imunocomprometidos. Como resultado do estudo, encontraram que sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de CTX pré-operatório menor que 150 pg/mL associado ao desenvolvimento de MRONJ foi de 100%, 81%, 2% e 100%, respectivamente. A probabilidade média encontrada para desenvolvimento de MRONJ em todos pacientes que usavam bisfosfonatos orais e realizaram exodontia foi de 0,29%. Já nos pacientes com valor de CTX menor que 150 pg/mL, foi de 0,42%, enquanto para aqueles com valor superior a 150 pg/mL, foi de 0,14%. Por conta de tais achados, os autores chegaram à conclusão de que níveis de CTX inferiores a 150 pg/mL estão relacionados a três vezes mais risco de desenvolver MRONJ e nesse caso recomendam “drug holiday”. Por outro lado, os valores acima de 150 pg/mL são considerados seguros para realizar a extração dentária. Assim, o CTX não foi considerado preditor do risco de desenvolvimento de MRONJ, mas um importante auxiliar nas decisões clínicas.

Friedlander et al. (2015) em uma revisão sistemática investigaram se os níveis de CTX <150 pg/mL estão associados ao desenvolvimento de MRONJ pós-extração em pacientes tratados com bisfosfonatos orais antes de serem submetidos à cirurgia oral, e sua associação. Os autores selecionaram apenas dois estudos e descobriram que o teste CTX apresentava alta sensibilidade e alta especificidade. Também destacaram a importância clínica do teste, pois permitiu a identificação de grupos de pacientes com maior risco de MRONJ, mas não uma determinação absoluta do risco. No entanto, os estudos selecionados mostraram que os pacientes com níveis de CTX abaixo de 150 pg/mL apresentaram um processo cicatricial normal após cirurgia dentoalveolar, dados que contradizem as conclusões apresentadas na revisão.

Kim et al. (2016) investigaram um possível biomarcador para MRONJ em um modelo animal. Para tanto, conduziram um ensaio clínico randomizado, controlado, com 48 ratos, sendo que 36 receberam bisfosfonatos (grupo teste) intravenoso e 12 solução salina (grupo controle), semanalmente. Passadas seis semanas, intervenções cirúrgicas foram executadas e as aplicações de bisfosfonatos foram ampliadas por mais oito semanas. Os biomarcadores investigados foram os seguintes: CTX, OC, TRACP5b, RANKL/OPG. Foram realizados exames no início do uso dos fármacos, na intervenção cirúrgica e oito semanas após as cirurgias. Os resultados obtidos não confirmaram a eficácia dos marcadores, com exceção do TRACP5b e RANKL/OPG, que se mostraram potenciais preditores para o risco de desenvolver MRONJ. Embora positivos, os autores advertem que tais resultados precisam ser ratificados em amostras com seres humanos.

Em uma revisão sistemática, cujo objetivo foi avaliar a eficácia do CTX na previsão do desenvolvimento MRONJ, compreendendo na amostra oito estudos publicados até o ano de 2016, totalizando 1.442 pacientes com idade média de 66,7 anos, constatou-se que o medicamento mais prescrito foi o alendronato para o tratamento de osteoporose e o fator etiológico mais comum para MRONJ a extração

dentária. De todos os pacientes avaliados após o tratamento com bisfosfonatos, apenas 24 (1,7%) desenvolveram osteonecrose. Todos os estudos selecionados demonstraram que os níveis de CTX não tem valor preditivo na determinação do risco de osteonecrose em pacientes que tomam bisfosfonatos (DAL PRÁ *et al.*, 2017).

Salgueiro *et al.* (2019) examinaram o valor do nível sérico pré-operatório de CTX na predição de complicações relacionadas à osteonecrose em pacientes em terapia com bisfosfonatos. No estudo, foram analisados registros no decorrer de quatro anos, totalizando 137 pacientes. Os resultados obtidos mostraram que entre 93 pacientes, 11 estavam recebendo bisfosfonatos intravenosos no momento da apresentação inicial e 82 estavam recebendo bisfosfonatos orais. Dos 64 pacientes submetidos a procedimento odontológico invasivo (POI), antes da suspensão dos medicamentos, oito estavam em uso de bisfosfonatos intravenosos. Três pacientes deste grupo apresentaram complicações relacionadas à osteonecrose (37,5%). Dos 56 pacientes restantes em bisfosfonatos orais, quatro (7,14%) desenvolveram complicações significativamente inferiores ao grupo bisfosfonato intravenoso. Por outro lado, dos 34 pacientes que suspenderam os fármacos antes do POI, somente um sujeito desenvolveu complicações relacionadas à osteonecrose. Cinco indivíduos que foram submetidos a intervenções cirúrgicas, antes e depois da interrupção de drogas, não tiveram complicações. Nenhuma diferença estatística foi detectada nas taxas de complicações com base no nível inicial de CTX (acima *versus* abaixo de 150 pg/ml), sexo, comorbidades ou duração total do tratamento com bisfosfonatos. A sensibilidade e especificidade do ponto de corte de CTX de 150 pg/ml na predição de osteonecrose foram 37,5% e 57,7, respectivamente. Por conta de tais achados, os autores concluíram que os níveis séricos de CTX por si só não são confiáveis como medida preditiva ou preventiva para complicações relacionadas à osteonecrose. Os dados também evidenciam que a suspensão dos medicamentos por cinco meses não foi útil na prevenção de complicações relacionadas à osteonecrose em pacientes em uso de bisfosfonatos intravenosos.

Curi *et al.* (2020) avaliaram retrospectivamente prontuários de pacientes que fizeram o uso de bisfosfonato com ou sem MRONJ, com o objetivo de analisar os exames de CTX e as alterações radiográficas, com o intuito de responder sobre a

importância destas ferramentas complementares no processo de diagnóstico ou previsibilidade da ocorrência da MRONJ. Os resultados obtidos em relação ao CTX mostraram ausência de correlação positiva deste exame com a ocorrência de osteonecrose, ou seja, no grupo livre da complicação foi observado valores do marcador bioquímico que indicariam o seu risco. Em contrapartida, no grupo com a doença, foi observado valores normais segundo a padronização recomendada na literatura. Embora seja uma amostra de vinte pacientes, outros estudos, como os conduzidos por Flichy-Fernández *et al.* (2012) e Dal Prá *et al.* (2017) corroboraram este resultado, sugerindo que o exame CTX avaliado exclusivamente não é um parâmetro fiel na estimativa de desenvolvimento da MRONJ, devendo, portanto, ser utilizado com cautela aliado a outros sinais. Os exames de imagem como as radiografias e tomografias fornecem informações valiosas considerando o envolvimento ósseo, severidade e prognóstico da doença. Nos casos de pacientes que fizeram ou fazem o uso de medicamentos antireabsortivos, frequentemente são observadas alterações ósseas significativas nos ossos maxilares, já que a velocidade de remodelação óssea nos mesmos é muito maior quando comparado aos ossos longos.

4. DISCUSSÃO

A MRONJ é uma condição incomum mas grave, que afeta tanto a maxila quanto a mandíbula, devido à redução da vascularização, no qual o tecido ósseo perde a capacidade de remodelação, pela deficiência na angiogênese (SOUSA *et al.*, 2018). Representa uma alteração desencadeada por uma classe de fármacos prescritos no tratamento de doenças como a osteoporose e neoplasias com envolvimento ósseo, proporcionando melhores condições de vida ao paciente e ganho de massa óssea. Evidências mostraram que medicamentos antireabsortivos como os bisfosfonatos e o denosumab, bem como os anti-angiogênicos encontram-se envolvidos na etiopatogenia desta complicação bucal, que se caracteriza pela mobilidade dos dentes, infecção, edema, presença, na região maxilofacial, de osso exposto ou osso passível de ser sondado através de fístula extra ou intra-oral, e que assim persista por um mínimo de oito semanas em pacientes sem histórico de radioterapia da cabeça e região do pescoço e nem apresente metastização óssea nos maxilares (RUGGIERO *et al.* 2014; VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2020).

As lesões de MRONJ assemelham-se com aquelas causadas por radioterapia. Clinicamente, elas surgem como ulceração da mucosa oral com exposição do osso subjacente e em muitos casos são extremamente dolorosas, com risco de fraturas patológicas. As lesões são persistentes e não respondem a forma convencional de tratamento como debridamento, antibioticoterapia ou oxigenoterapia hiperbárica. No entanto, esse agravo também pode permanecer assintomática por meses ou até anos e pode se tornar evidente somente após o descobrimento do osso exposto (RUGGIERO *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2020).

Especificamente os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea, interferem na atividade metabólica dos osteoclastos e na atividade anti-angiogênica. A

combinação desses fatores implicam na inibição da reabsorção óssea diminuindo o nível de hipercalcemia provocada pelos tumores e/ou metástases ósseas (RUGGIERO et al. 2014; DAL PRÁ *et al.*, 2017; LACERDA, 2019; SANTOS *et al.*, 2020).

A natureza da MRONJ parece ser multifatorial, sendo sugeridas algumas hipóteses, existindo mais evidência na qual preconiza-se a inibição de remodelação óssea, onde o osso alveolar apresenta maior velocidade de remodelação óssea (MARX; CILLO; ULLOA, 2007; KUNCHUR *et al.*, 2009) sofrendo mais os efeitos da inibição da reabsorção óssea. As outras hipóteses vêm complementando essa teoria, por sugerirem a contribuição da inflamação/infecção local na incidência da MRONJ; e inibição de angiogênese por meio da inibição da adesão e migração de células endoteliais ou redução da circulação de fator de crescimento endotelial vascular contribuindo para o desenvolvimento da necrose óssea. Tem-se ainda a teoria da toxicidade dos tecidos moles, a qual afirma que os bisfosfonatos, tanto por via oral e/ou via intravenosa, interferem na proliferação das células epiteliais culminando na falha de cicatrização e, por fim, a teoria da disfunção imunológica, sobretudo em pacientes oncológicos submetidos a corticoterapia (AGHALOO; HAZBOUN; TETRADIS, 2015).

Para os pacientes em uso de bisfosfonatos são apontados como fatores de risco para MRONJ a intervenção cirúrgica na cavidade oral envolvendo as mandíbulas, como, por exemplo extração de dente, implantes dentários e outras formas de cirurgias dento-alveolares (YAMASHITA; MCCAULEY; VAN POZNAK, 2010; RUGGIERO *et al.*, 2014; VIANA *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2020). Portanto, há um entendimento em ser necessário determinar os riscos e prognósticos por meio de exames em pacientes que necessitam de cirurgia dentária, como os marcadores bioquímicos, em especial o CTX, por ser amplamente estudado para esse fim (LAZAROVICI *et al.*, 2010; KWON *et al.*, 2011).

O CTX é um marcador biológico indicado para a medição da reabsorção óssea e remodelação, por ser liberado quando há a clivagem das fibras colágenas presentes no osso durante a reabsorção óssea. O colágeno tipo corresponde ao principal constituinte da matriz orgânica extracelular do osso e, na sua degradação durante a reabsorção óssea, tem-se a liberação do CTX. Logo, os pacientes com uma supressão prolongada do remodelamento ósseo mostra níveis diminuídos deste biomarcador biológico (LEE; SUZUKI, 2009).

Embora bastante estudado nas duas últimas décadas, inexistiu até o momento um consenso sobre a eficácia do uso de níveis de CTX, tendo em vista os resultados conflitantes obtidos, uma vez que algumas variáveis como a idade, o consumo de álcool, o tabagismo, a ovulação, sexo, drogas (por exemplo corticosteroides), doenças sistêmicas concomitantes como diabetes, exercício físico e ritmos circadianos podem influenciar no resultado do exame (KUNCHUR *et al.* 2009; KWON *et al.* 2011).

Alguns autores argumentam que a medição dos níveis de CTX é preditiva do risco de desenvolvimento de MRONJ (MARX; CILLO; ULLOA, 2007; KUNCHUR *et al.*, 2009; LAZAROVICI *et al.*, 2010; KWON *et al.*, 2011; O'CONNEL *et al.*, 2012) e, inversamente, outros demonstraram que os níveis de CTX não podem ser usados como um marcador para o risco de desenvolvimento de MRONJ (FLICHY-FERNÁNDEZ *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2013; HUTCHESON *et al.*, 2014; DAL PRÁ *et al.*, 2017; SALGUEIRO *et al.*, 2019; CURI *et al.*, 2020). Portanto, o uso rotineiro deste biomarcador da reabsorção óssea não encontra-se recomendado, já que a sua utilidade não foi confirmada para prever o desenvolvimento de MRONJ em pacientes tratados com bisfosfonatos que serão submetidos à cirurgia oral.

Os estudos mostraram que a mensuração dos níveis séricos de CTX representa uma avaliação satisfatória do risco de MRONJ oral em desenvolvimento. Assim, níveis séricos de CTX superiores a 150 pg/mL estão associados a um baixo risco, níveis de 100 a 150 pg/mL com um risco moderado e níveis iguais ou inferiores a 100 pg/mL com alto risco de desenvolvimento de osteonecrose após procedimentos cirúrgicos (MARX; CILLO, ULLOA, 2007). Em relação aos níveis de CTX em pacientes controle não tratados com bisfosfonatos, estudos mostraram que níveis de CTX acima de 150 pg/ml são típicos de controles saudáveis (DAL PRÁ *et al.*, 2017).

Assim, quanto menor subproduto (CTX) encontrado significa que existe uma forte presença da medicação sistemicamente alterando de forma significativa o mecanismo de reabsorção e favorecendo um pior desequilíbrio na remodelação óssea, que é fundamental no processo de cicatrização.

Foram também estudados outros biomarcadores ósseos como OC, NTX, DPD, fosfatase alcalina óssea e osteocalcina, porém, estes apresentam um elevado grau de variabilidade, o que tornam os resultados imprecisos (KIM *et al.*, 2013). Sugere-se que o TRACP5b e o RANKL/OPG são potenciais preditores para o risco

de desenvolver MRONJ. Embora positivos, existem ressalvas que ensaios clínicos randomizados com seres humanos devem ser realizados para a confirmação dos resultados obtidos em estudos com animais (KIM *et al.*, 2016).

5. CONCLUSÃO

Concluindo, os marcadores de remodelação óssea permitiram um grande avanço no conhecimento fisiopatologia do tecido ósseo, entretanto, a presença de ampla variações de suas concentrações séricas e urinárias devido as suas características não somente biológicas, mas também analíticas , ainda dificultam a interpretação de seus resultados na prática diária quando a segurança de realização de procedimentos odontológicos.

REFERÊNCIAS

- AGHALOO, T.; HAZBOUN, R.; TETRADIS, S. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. **Oral Maxillofacial Surgical Clinical North American**, v. 27, n. 4, p. 489-496, 2015.
- ALENCAR, G.C.; BERNARDI, F.H. Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonato oral e o risco da perda de implante. **ImplantNews**, v. 11, n. 2, p. 225-230, 2014.
- ALLEN, M.R.; RUGGIERO, S.L. A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. **International Journal Oral Maxillofacial Implants**, v. 29, n. 1, p. e45-57, 2014.
- BROZOSKI, M.A. *et al.* Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev. Brasileira Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012.
- CARINI, F. *et al.* Surgical protocol in patients at risk for bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: clinical use of serum telopeptide CTX in preventive monitoring of surgical risk. **Ann Stomatol**, v. 3, n. 1, p. 31-36, 2012.
- COTERÓN, M.G. *et al.* Autologous platelet concentrates for medication related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review approach. **Científica Dental**, v. 16, n. 3, p. 181-190, 2019.
- CREMERS, S.; FAROOKI, A. Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. **Annals New York Academy Sciences**, n. 1218, p. 80-87, 2011.
- CURI, M.M. *et al.* Correlação entre os valores sorológicos do telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I e alterações radiográficas em pacientes com osteonecrose medicamentosa. **Brazilian Journal Development**, v. 6, n. 5, p. 25391-25409, 2020.
- DAHIYA, V.; SHUKLA, P.; GUPTA, S. Bisphosphonates: An update to the general dentist. **Dental Hypotheses**, v. 4, n. 2, p. 39-43, 2013.
- DAL PRÁ, K.J. *et al.* Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. **International Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 46, n. 2, p. 151-156, 2017.
- DIZ, P. *et al.* Is oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an endemic condition? **MedHypotheses**, v. 78, n. 2, p. 315-318, 2012.
- DODSON, T.B. CTX and its role in managing patients exposed to oral

bisphosphonates. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 68, n. 2, p. 487-488, 2010.

FLICHY-FERNÁNDEZ, A.J. *et al.* Study of serum ctx in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. **Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal**, v. 17, n. 3, p. e367–e370, 2011.

FRIEDLANDER, A. H. *et al.* High C-terminal cross-linking telopeptide levels are associated with a minimal risk of osteonecrosis of the jaws in patients taking oral bisphosphonates and having exodontia. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 9, p. 1735-1740, 2015.

GRANATE-MARQUES, A. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: systematic review. **Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal**, v. 24, n. 2, p. e195–e203, 2019.

HEGGENDORN, F.B. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of a case using conservative protocol. **Special Care Dentistry Association Wiley Periodicals**, v. 36, n. 1, p. 43-47, 2015.

HONG-JOON, KIM.; TAE-JUN, P.; KANG-MIN, A.H.N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in metastatic breast cancer patients: a review of 25 cases. **Maxillofacial Plastic Reconstruct Surgery**, v. 38, n. 1, p. 1-9, 2016.

HUTCHESON, A. *et al.* A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. **Journal Oral Maxillofacial Surgical**, v. 72, n. 8, p. 1456-1462, 2014.

JESUS, A.P. *et al.* Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. **RFO UPF**, v. 24, n. 1, p. 22-30, 2019.

KHAN, A.A. *et al.* Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **Journal Bone Mineral Research**, v. 30, n. 1, p. 3-23, 2015.

KIM, J.W. *et al.* Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. **Bone**, v. 57, n. 1, p. 201-205, 2013.

KIM, K.M. *et al.* Medication related osteonecrosis of the jaw: 2015 position statement of the Korean Society for bone and mineral research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. **Journal Bone Metabolism**, n. 22, p. 151-165, 2015.

KIM, J.W. *et al.* Biomarkers for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. **Clinical Implant Dentistry Related Research**, v. 18, n. 2, p. 281-291, 2016.

KUNCHUR, R. *et al.* Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Journal Oral Maxillofacial Surgical**, v. 67, n. 6, p. 1167-1173, 2009.

KWON, J.W. *et al.* A large national cohort study of the association between

- bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis: a nested case-control study. **Journal Dental Research**, n. 94, p. 212S-219S, 2015.
- KWON, Y.D. *et al.* Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? **Clinical Oral Implants Research**, v. 22, n. 1, p. 100-105, 2011.
- LACERDA, J.P. Osteonecrosis of the maxillaries associated with use of bisphosphonate. **BJHS**, v. 1, n. 2, p. 1-7, 2019.
- LAZAROVICI, T.S. *et al.* Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 68, n. 9, p. 2241-2247, 2010.
- LEE, C.Y.; SUZUKI, J.B. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part I: biological concepts with a review of the literature. **Implant Dentistry**, v. 18, n. 6, p. 492-500, 2009.
- LEITE, G.B. *et al.* Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários – relato de dois casos. **ImplantNews**, v. 12, n. 6, p. 771-778, 2015.
- LUCIANO, D.M.A.; DOMINGUETE, M.H.L. Osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonato. **Rev. Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2018.
- MARX, R.E.; CILLO, J.E., ULLOA, J.J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 65, n. 12, p. 2397-2410, 2007.
- MCGREEVY, C.; WILLIAMS, D. Safety of drugs used in the treatment of osteoporosis. **Therapeutic Advances Drug Safety**, v. 2, n. 4, p. 159-172, 2011.
- MEIRA, H.C. *et al.* Osteonecrose de mandíbula associada ao uso de bisfosfonato após instalação de implantes: relato de caso. **Dental Press Implantology**, v. 7, n. 2, p. 107-114, 2013.
- MIGLIARIO M. *et al.* Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Osteoporosis Patients: Report of Delayed Diagnosis of a Multisite Case and Commentary about Risks Coming from a Restricted ONJ Definition. **Dentistry Journal**, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2017.
- MIRANDA, T.A.C. *et al.* A influência do fumo na reabilitação com implantes osseointegrados: revisão de literatura. **Rev. Odontologia Univ. Cidade São Paulo**, v. 30, n. 2, p. 169-176, 2018.
- O'CONNEL, J.E.; IKEAGWANI, O.; KEARNS, G.J. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related

osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? **Iran Journal Medical Science**, v. 181, n.2, p. 237-242 2012.

OHBAYASHI Y, *et al.* Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology**, n. 115, p. 31-37, 2013.

PASOFF, M. C-terminal cross-linking telopeptide as a serologic marker for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: review of 2 cases. **Journal Canadian Dental Association**, v. 79, n.3, p. 111, 2013.

PELAZ, A. *et al.* Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. **Medicina Oral Patologia Oral Cirugia Bucal**, v. 19, n. 4, p. 320-326, 2014.

POUBEL, V.L.N. *et al.* The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review. **Journal Craniomaxillofacial Surgery**, v. 46, n. 2, p. 245-256, 2018.

RUGGIERO, S.L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2009 update. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 5, supl. , p. 2-12, 2009.

RUGGIERO, S.L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. **International Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

SALDANHA S. *et al.* Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Gerodontology**, v. 29, n. 3, p. 177-187, 2012.

SALGUEIRO, M. *et al.* Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. **EPMA Journal**, v. 10, n. 1, p. 21-29, 2019.

SANCHEZ, M.P.R. *et al.* Implantes osseointegrados em pacientes com doenças do metabolismo ósseo tratadas com bisfosfonatos. **Implant News Perio**, v. 1, n. 1, p. 84-94, 2016.

SANTOS, L.C.S. *et al.* Influência do uso de bisfosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários: revisão da literatura. **Rev. Bahiana Odontologia**, v. 7, n. 1, p. 22-30, 2016.

SANTOS, P.S.S.; OLIVEIRA, M.A.; FELIX, V.B. Bisphosphonate-induced maxillofacial osteonecrosis in osteoporotic individuals. **Rev. Brasileira Ortopedia**, v. 46, n. 5, p. 495-499, 2011.

SANTOS, W.B. *et al.* Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. **REAS/EJCH**, v. 12, n. 2, p. 1-7, 2020.

SIMPIONE, G. *et al.* Tomographic study of Jaw bone changes in patients with

bisphosphonate-related osteonecrosis. **Journal Clinical Expert Dental**, v. 12, n. 3, p. e285-e290, 2020.

SOUSA, A.S. *et al.* Protocolo de atendimento odontológico de pacientes em tratamento com bisfosfonatos. **Rev. Saúde**, v. 12, n. 2, p. 54-61, 2018.

SPANOU, A. *et al.* Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. **Oral Disease**, v. 21, n. 8, p. 927-936, 2015.

STRAMANDINOLI-ZANICOTTI, R.T. *et al.* Implantes dentários em pacientes usuários de bisfosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. **RSBO**, v. 15, n. 1, p. 50-59, 2018.

SZENTPÉTERI, S. *et al.* Prognostic factors of the medication-related osteonecrosis of the jaw. **Orvosi Hetilap**, v. 161, n. 8, p. 283-289, 2020.

VAHTSEVANOS, K. *et al.* Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Journal Clinical Oncology**, v. 27, n. 32, p. 5356-5362, 2009.

VASCONCELOS, M.M.S.; BELA, M.C.V.; SOBRAL, A.P.V. Osteonecrose por uso de bisfosfonatos: revisão sistemática da literatura. **Ciências Biológicas Saúde Unit**, v. 3, n. 2, p. 77-88, 2017.

VIANA, M.V.G. *et al.* Considerações clínicas sobre o uso do L-PRF na terapêutica de osteonecrose medicamentosa dos maxilares: relato de caso. **Brazilian Journal Healthy**, v. 2, n. 4, p. 3318-3327, 2019.

VILELA-CARVALHO, L.N. *et al.* Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: diagnóstico, tratamiento y prevención. **Rev. CES Odontologia**, v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018.

WAN, J.T.; SHEELEY, D.M.; LEE, J.S. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. **Bone Research**, v. 8, n. 14, p. 1-13, 2020.

ZANDI, M. *et al.* Effect of different doses and durations of teriparatide therapy on resolution of medication-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled preclinical study in rats. **Journal Craniomaxillofacial Surgery**, v. 46, n. 3, p. 466-472, 2018.

ZHANG, X. *et al.* Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). **Journal Bone Mineral Research**, v. 31, n. 2, p. 336-340, 2015.

YAMASHITA, J.; MCCAULEY, L.K.; VAN POZNAK, C. Updates on osteonecrosis of the jaw. **Current Opinion Support Palliative Care**, v. 4, n. 3, p. 200-206, 2010.