FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

ANDREA AUDI RICCO

# O USO DE BISFOSFONATO NA REABILITAÇÃO COM IMPLANTES DENTÁRIOS:

# RISCOS E CONSEQUÊNCIAS

SÃO PAULO

2018

ANDREA AUDI RICCO

# O USO DE BISFOSFONATO NA REABILITAÇÃO COM IMPLANTES DENTÁRIOS: RISCOS E CONSEQUÊNCIAS

Monografia apresentada ao curso de
Especialização Lato Sensu da Faculdade
Sete Lagoas, como requisito parcial para conclusão do Curso de Implante.
Orientador: Prof. Dr. José Antônio Vieira Tinoco

SÃO PAULO

2018

Ricco, Andrea Audi.
Uso de Bisfosfonato na Reabilitação com Implantes dentários: Riscos e Consequências./Andrea Audi Ricco. – 2018

----f.
Orientador: Prof. Dr. José Antônio Vieira Tinoco
Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia Sete Lagoas, 2017.
I. Título
II. Prof. Dr. José Antônio Vieira Tinoco

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

Monografia intitulada “ **O uso de Bisfosfonato na Reabilitação com Implantes Dentários: Riscos e Consequências**’’ de autoria da aluna, Andrea Audi Ricco aprovado pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Aprovada em 12/12 /2018 pela banca constituída dos seguintes professores:

_____

Prof. Dr. José Antônio Vieira Tinoco- Orientador

_____

Prof. Dr. Marcelo Real Dias

_____

Prof. Dr. Eduardo Guimarães Moreira Mangolin

São Paulo, 12 de Dezembro de 2018

# AGRADECIMENTOS

Agradeço a D´us por cada oportunidade, cada passo, cada vitória e aprendizado, agradeço por me permitir alcançar mais um sonho.

Agradeço a dedicação da minha família, pelo exemplo e inspiração.

Agradeço a todos os meus professores pelos ensinamentos, entusiasmo e paixão.

Agradeço a todos os meus amigos queridos, pacientes, familiares, a todos que passaram pela minha vida, que compartilharam de alguma forma suas fagulhas divinas, sem dúvida trago comigo um pedaço de cada um, de todos e de tudo.

**RESUMO**

Com o aumento constante de pacientes buscando tratamentos com implantes dentários, especialmente os mais idosos, observou-se uma alta incidência de algumas doenças ósseas, tais como câncer metastático, mieloma múltiplo, Doença de Pajet, hipercalcemia e principalmente osteoporose. Grande parte dessas desordens ósseas incluem tratamentos com Bisfosfonatos. Fármacos análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, os quais atuam no metabolismo ósseo elevando a massa óssea e assim diminuindo os riscos de fratura. Ocorre que os efeitos do uso crônico desse medicamento vêm sendo muito discutidos, especialmente diante de relatos e de osteonecrose dos maxilares, que é umas das suas complicações. O presente estudo visa levantar os riscos e consequências do uso a longo prazo dos Bisfosfonatos e a influência nos tratamentos reabilitadores com implantes dentários.

**Palavras chaves:** Bisfosfonatos; Implante dentário; Osteonecrose.

**ABSTRACT**

With the constant increase of patients seeking treatment with dental implants, especially the older ones, they report suffering from some bone diseases, such as metastatic cancer, multiple myeloma, Pajet's disease, hypercalcemia and especially osteoporosis, and most of these bone disorders include treatments with Bisphosphonates. Synthetic analytical drugs of inorganic pyrophosphate, act on the bone metabolism raising the bone mass and thus reducing the risk of fracture. However, the effects of chronic use have been much discussed, reports of osteonecrosis of the jaws are one of its complications. The present study aims to raise the risks and consequence of the long-term use of bisphosphonates, and the influence on rehabilitative treatments with dental implants.

**Key words:** Bisphosphonates; dental implants; osteonecrosis.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Nomes comerciais e uso dos Bisfosfonatos.....17

Quadro 2 - Fatores de risco para osteonecrose dos maxilares, relacionado ao fármaco, fatores locais e gerais.....22

Quadro 3- Classificação diagnóstica de osteonecrose induzida por Bisfosfonatos.....24

Quadro 4- Recomendações para tratamento preventivo de osteonecrose.....26

Quadro 5- Protocolo para o tratamento odontológico com o uso de Bisfosfonato e o exame CTX.....28

Quadro 6- Tratamento dos estágios da ONMAB.....29

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AAOMS**= American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

**ADA**= American Dental Association

**BFs**= Bisfosfonatos

**BION**= Osteonecrose associada à Bisfosfonatos

**BIONJ**= Osteonecrose da mandíbula associada à bisfosfonatos

**CD**= Cirurgião Dentista

**CTX**= Telopeptídeo C-terminal

**PG/ML**= Picograma por mililitro

**IV**= Via Intravenoso

**VO**= Via Oral

**OAB**= Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos

**ONMAB**= Osteonecrose dos maxilares associada aos Bisfosfonatos

**OPG**= Osteoprotegerina

**RANKL/RANK**= Receptor ativador do fator nuclear kapa B/ ligante do receptor do fator nuclear kapa B)

**DRUGHOLIDAY**= Intervalo, com orientação médica, sem medição

**SUMÁRIO**

1- Introdução ..... 11

2- Objetivos ..... 13

3- Revisão de literatura ..... 14

3.1 Histórico ..... 17

3.2 Mecanismo de Ação ..... 18

3.3 Classificação ..... 22

3.4 Indicações Médicas ..... 23

3.5 Efeitos Adversos ..... 24

3.6 Osteonecrose induzida pelos Bisfosfonatos ..... 25

3.7 Exame laboratorial ..... 30

3.8 Tratamento ..... 32

4-Discussão ..... 34

5-Conclusão ..... 36

6-Referências ..... 38

# 1- INTRODUÇÃO

Os inúmeros avanços científicos e tecnológicos, a crescente expectativa de vida mundial e a busca constante por procedimentos estéticos, tornaram a reabilitação com implantes dentários um procedimento extremamente difundido na sociedade, sendo uma opção cada dia mais presente nos Consultórios Odontológicos.

Nesse sentido, com o elevado número de pacientes tratando desordens ósseas, o uso dos Bisfosfonatos surgiu como importante opção e vêm sendo investigado nesses últimos anos na área da Odontologia, em virtude da reabilitação com implantes dentários estar intimamente ligada às implicações do modelamento e remodelamento ósseo.

Porém, a literatura descreveu pela primeira vez um novo efeito colateral associado ao uso de Bisfosfonatos de forma crônica, com manifestação bucal denominada Osteonecrose dos Maxilares associada aos Bisfosfonatos (ONMAB). Se trata de uma condição irreversível na qual o tecido ósseo não sofre remodelação e necrosa, pois inibe a ação dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e inibindo a remodelação óssea natural ( MARX 2003).

Inúmeras pesquisas têm sido desenvolvidas com o objetivo de minimizar os problemas de reabsorção óssea e tornar superior a qualidade e quantidade do tecido ósseo regenerado, especialmente quando se trata da área ao redor dos implantes (ALTUNTAl et. Al,. 2004).

Os Bisfosfonatos por serem análogos sintéticos do pirofosfato inorgánico, são utilizados para tratamento de desordens ósseas como: câncer metastático, mieloma múltiplo, Doença de Pajet, hipercalcemia e principalmente osteoporose, doença que afeta milhões de mulheres em todo mundo (LICATA 2005).

Os Bisfosfonatos são medicamentos utilizados mundialmente em larga escala, atuando no metabolismo ósseo, fazem com que a massa óssea aumente e, em contrapartida, reduz-se o risco de fratura ( AMADEI et al,. 2006).

É de grande importância avaliar durante a anamnese a classe do Bisfosfonato utilizado, a dosagem, a forma de administração e o tempo de tratamento, pois são indicativos que influenciam na quantidade de medicação no organismo e na sua resposta clínica.

Dessa forma, o conhecimento dos efeitos adversos desses medicamentos tem fundamental importância no manejo dos pacientes junto ao tratamento cirúrgico com implantes dentários, pois pode ser dificultado por tais efeitos.

Portanto, é de suma importância estudar as consequências e os riscos atrelados ao uso dos Bisfosfonatos na reabilitação com implantes dentários.

## 2- OBJETIVO

O presente estudo visa analisar a influência do uso dos Bisfosfonatos nos tratamentos reabilitadores com implantes dentários, frente ao seu mecanismo de ação, consequências e riscos no pré e pós-cirurgico, bem como as condutas necessárias para diminuir suas complicações, principalmente a incidência de osteonecrose.

## 3- REVISAO DE LITERATURA

A Odontologia trata um número crescente de pacientes sob terapêutica com Bisfosfonatos (BFs) que buscam a cirurgia com implantes dentários como alternativa na reabilitação protética. Muitos questionamentos são levantados envolvendo as precauções do pré e pós-operatório desses pacientes.

Os Bisfosfonatos são fármacos de grande interesse na atualidade, haja vista sua extensa utilização no tratamento de desordens ósseas. Tais medicamentos em doses contínuas são rápidamente eliminados do sistema circulatório e unem-se ao osso, incorporando- se a matriz óssea mineralizada. São liberados do osso durante a remodelação óssea, sendo posteriormente absorvidos pelos osteoclastos e incorporados no citoplasma celular, onde inibem a função osteoclástica, induzindo a morte celular (GRIPPO, 1992) ou reincorporada ao osso recém-formado. Em relação às complicações do uso crónico dos Bisfosfonatos, vêm sendo destacada desde 2003 a complicação de osteonecrose em regiões maxilares, especialmente por apresentarem grande facilidade de remodelação óssea e grande vascularização (MARX et al., 2003).

Entretanto, os Bisfosfonatos são indiscutivelmente associados à melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes e tem importante função no metabolismo ósseo, já que aumentam a massa óssea e, consequentemente, diminuem o risco de fratura (LICATA, 2005). São eficazes também na redução da dor da metástase, na incidência de novas metástases, fraturas patológicas e no desenvolvimento e progressão de dor óssea.

Os Bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico e apresentam grande afinidade pelo cálcio. A quantidade que não se liga a matriz óssea é excretada pela urina (MIGLIORATI et al., 2006).

A remodelação óssea é um processo fisiológico constante, no qual a formação óssea é proporcional à reabsorção, sendo regulada e equilibrada por diversos fatores como mecanismos regulatórios (AMADEI et al,. 2006). A reabsorção óssea é necessária na remodelação fisiológica. Entretanto, um processo patológico se estabelece quando ocorre um desequilíbrio na atividade dos osteoclastos e osteoblastos, resultando em maior reabsorção do que deposição óssea. Concomitantemente ao aumento da densidade óssea fica mais difícil a proliferação vascular no interior do osso, resultando no desencadeamento de regiões necróticas.

A necrose óssea é o resultado da incapacidade do tecido ósseo afetado de promover uma reparação e remodelação. A osteonecrose foi definida como exposição óssea espontânea ou feridas não cicatrizantes de extrações dentárias que podem ou não envolver infecção, fistulação ou fratura, estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal (CLARKE et al., 2007).O tratamento para osteonecrose induzida pelos Bisfosfonatos é de dificil solução e com pouquíssimas opções de tratamento. Uma anamnese detalhada, um planejamento criterioso e o conhecimento sobre a ação desse fármaco, são a melhor forma de prevenir e diminuir as chances de sua incidência (ENGROSFF et al., 2007).

Eventos de isquemia e, portanto necrose tecidual ocorre por causa da diminuição do suprimento vascular relacionado à atividade antiangiogênica que esse fármaco apresenta (SANTOS et al., 2008).

Geralmente a osteonecrose é resultado da diminuição do suprimento vascular e está mais relacionada com os Bisfosfonatos nitrogenados, que são utilizados por via endovenosa, devido a sua atividade antiangiogênica e por reduzir a remodelação óssea ao inibir a atividade osteoclástica (SANTOS et.Al,.2008).

## 3.1- Histórico

Descobriu-se que o pirofosfato inorgânico encontrado no plasma e na urina era responsável por inibir parte da precipitação do fosfato de cálcio, ou seja, por regular fisiologicamente a calcificação e a reabsorção óssea.

Todavia, possuía rápida hidrolise por enzimas da mucosa gastrointestinal, conhecidas como fosfatases alcalinas, quando administrado em vivo, por isso não conseguia efetiva ação para inibir propriamente a reabsorção óssea. Era preciso, portanto, achar um composto análogo que apresentasse a mesma eficácia, porém com maior resistência a hidrólise. Estudos pioneiros em 1865 na Alemanha levaram a síntese dos Bisfosfonatos (MENSCHUTKIN, 1865).

Foi então que relataram pela primeira vez na literatura que os Bisfosfonatos poderiam ser usados para inibir a reabsorção óssea (CASTRO et al.,2004). O composto apresentava elevada afinidade pelo cálcio, sendo formado por uma ligação estrutural de fósforo – carbono – fósforo, semelhante ao pirofosfato endógeno, mas tendo a ponte de oxigênio substituída por uma ligação de carbono, sendo este átomo responsável por tornar a substância resistente às fosfatases alcalinas e por permitir a adição de uma cadeira lateral mutável garantindo o amplo espectro das atividades biológicas e dessa forma mais eficaz (MIGLIORATI et al., 2005).

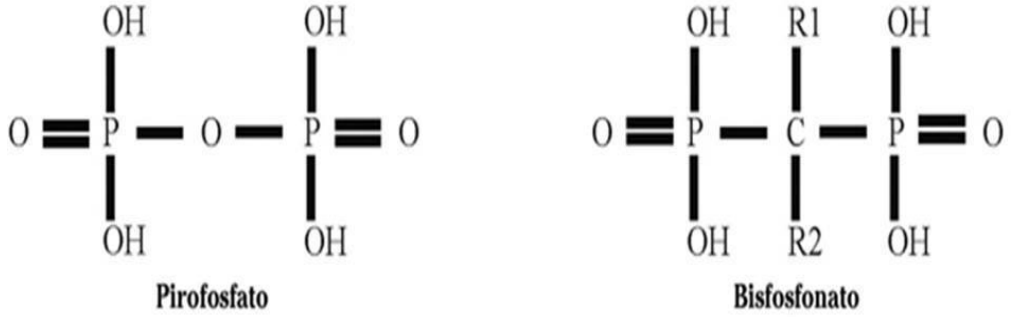
## 3.2 Mecanismo de Ação

Os BFs são análogos sintéticos dos pirofosfatos, formados por uma estrutura ligante P-C-P. A modificação do átomo central de oxigênio do pirofosfato por uma de carbono no Bisfosfonato fez com que além da solubilidade em água, o medicamento tivesse maior resistência à hidrolise química e enzimática, aumentando a meia vida biológica e permitindo uma cadeia lateral responsável pela ação farmacológica específica.

Esse grupo R2, de estrutura e conformação tridimensional e de cadeia longa, promove atividade farmacológica e é responsável por determinar a potência anti-reabsortiva da molécula e a capacidade para interagir com alvos específicos de acordo com o tratamento necessário (FLEISCH, 1989).

Já o carbono é o responsável pela afinidade á hidroxiapatita e responsável por promover uma estrutura ácida altamente carregada, o qual proporciona uma quelação de íons catiônicos como o cálcio. (LICATA, 1997).

**Figura 1** : Estrutura química do ácido Pirofosfórico e do Bisfosfonato




Fonte: Fernandes et al., 2005

Específicas ligações ao carbono central dão para cada medicamento características exclusivas. O grupo R1, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas. Por ser uma cadeia curta, promove aos Bisfosfonatos afinidade pelos cristais ósseos, que é maior quando a cadeia lateral é formada por um grupo hidroxila (OH). Este tipo de estrutura confere a capacidade de ligação a íons de cálcio (Ca2+), promovendo a união seletiva a zonas onde a remodelação óssea se encontra ativa.

A cadeia longa R2 pode ser apresentada em duas categorias de estrutura química, que são os Bisfosfonatos nitrogenados e os nãos nitrogenados. Estes grupamentos agem por diferentes mecanismos de ação.

O mecanismo de ação geral dos Bisfosfonatos está relacionado diretamente com a diminuição dos osteoclastos, aumento da indução da apoptose, diminuição do desenvolvimento a partir de precursores de medula óssea e inibição do seu desenvolvimento a partir dos monócitos. Por isso, é fundamental entender o funcionamento do esqueleto, bem como de suas principais células, os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, responsáveis pela formação e remodelação do tecido ósseo.

O osso é um tecido conjuntivo especializado, formado por células e material extracelular mineralizado. A matriz orgânica é constituída por colagéno, outras proteínas e proteoglicanos. Fazem parte da sua matriz inorgânica, ions de cálcio e fósforo na forma de cristais de hidroxiapatita, sendo este o principal componente mineral constituinte do osso e responsável pela função de sustentação mecânica do corpo, atuando como uma reserva mineral. Em sua estrutura são incorporados outros íons e sais, no caso dos Bisfosfonatos a cadeia lateral R1 esta relacionada a afinidade com o mineral ósseo.

Os Bisfosfonatos apresentam propriedades que favorecem sua incorporação na superfície dos cristais de hidroxiapatita: inibem o recrutamento de precursores dos osteoclastos, diminuem o tempo de vida dos osteoclastos pois agem diretamente em sua forma livre sobre as células ósseas e inibem a atividade osteoclástica em repouso na superfície óssea ( SZEJNFELD et. Al., 2000).

Uma vez localizado no osso, a estrutura e a conformação tridimensional da cadeia lateral R2 é que vai ser responsável pela atividade biológica da molécula e influenciar a capacidade de ação do fármaco no tratamento específico (CASTRO et al., 2004).

O mecanismo de ação dos Bisfosfonatos na reabsorção óssea ocorre de três maneiras: através da inibição da formação e do recrutamento dos osteoclastos a partir de células precursoras imaturas; através da inibição da ativação dos osteoclastos e da atividade dos osteoclastos maduros e através da indução da apoptose dos osteoclastos ( VASCONCELLOS et. Al., 2004).

Normalmente, os osteoblastos são responsáveis pelo recrutamento e ativação dos osteoclastos através da interação do “receptor ativador do NFk B ligante” (RANKL), presente em sua superfície, com o receptor RANK, presente nas células hematopoiéticas precursoras dos osteoclastos. Para manutenção desta interação, os osteoblastos também secretam a osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel que compete com RANKL pelo RANK para inibir o recrutamento dos osteoclastos e controlar, portanto, o equilíbrio osteoblasto-osteoclasto (KOSTENUI, 2005).

Os bisfosfonatos inibem a expressão de RANKL e estimulam a produção da OPG pelas células da medula óssea e pelos osteoblastos, inibindo a interação RANK- RANKLZ.

Essas ações sinérgicas levam à diminuição do recrutamento dos osteo-clastos e, consequentemente, à diminuição da reabsorção óssea (VIERECK et al.,2002)(NISHIDA et al.,2005).

A atividade de formação óssea está intimamente associada à sua reabsorção realizada pelos osteoclastos, que se originam de células precursoras hematopoéticas provenientes da medula óssea. O novo tecido mineralizado começa a sofrer modelação e remodelação, sendo na remodelação que ocorre a substituição do osso primário para osso lamelar. Para que a fase de remodelação tenha lugar é necessário que ocorram, em simultâneo, reabsorção e aposição ósseas (LINDHE e col., 2005).

Os Bisfosfonatos também inibem a transformação de pré-osteoclastos em osteoclastos através das células da medula óssea e pela ação indireta via osteoblastos (SARIN et al., 2008).

Importante lembrar que o osso é classificado em osso cortical e trabecular. O osso cortical é fundamental para estabilidade do implante, é um tecido compacto/lamelar, que apresenta elevada densidade óssea e contém fibras de Sharpey, canais de Harvers e canais de Volkman. Já o osso trabecular é esponjoso e interno (MISCH, 2009). Baseado nisso a densidade óssea pode ser classificada em 4 níveis, sendo, o nível D1 – osso cortical denso, D2 – osso cortical denso a poroso e osso trabeculado denso, D3 – osso cortical poroso e osso trabecular fino e D4 – pouco osso cortical e osso trabecular fino (MISCH, 2009). Com essa classificação nos baseamos no planejamento cirurgico, dessa forma temos que saber a quantidade e a qualidade do osso em que será realizada a cirurgia de implante, bem como a interferência dessa medicação na remodelação.

## 3.3 Classificação

Os Bisfosfonatos são divididos em: nitrogenados, não nitrogenados e em três gerações – estas últimas relacionadas com a potência. A primeira geração é composta pelo etidronato. A segunda geração é composta pelos aminobifosfonatos, sendo seus exemplos, o pamidronato, o alendronato e o clodronato. Já a terceira geração é composta pelos aminobifosfonatos que possuem uma cadeia cíclica, constituída pelo zoledronato e o risedronato. Além disso, foi observado que a cada geração que passa amplia dez vezes, aproximadamente, suas características antirreabsortivas (TENENBAUM et al., 2002).

Os Bisfosfonatos não nitrogenados atuam competindo com a adenosina trifosfato dos osteoclastos e ativando o processo de apoptose dessas células. Além disso, são rapidamente metabolizados e por isso apresentam tempo de ação reduzido.

Já os Bisfosfonatos nitrogenados, além de promover o processo de apoptose, interrompem a cadeia de ligações protéicas necessárias para a função osteoclástica. O nitrogênio presente em sua estrutura impede sua metabilização e por isso é acumulado no tecido ósseo por longos períodos sendo, portanto, mais potentes. (BELL, 2008). A sua administração pode ser oral (etidronato, alendronato, risedronato e neridronato), intravenosas (clodronato, pamidronato e zoledronato) ou ambas (ibandronato, tiludronato e olpadronato) (COELHO e col., 2010).

### 3.4. Indicações médicas

Os Bisfosfonatos vêm sendo usados para tratamento de doenças ósseas metabolicas como câncer metastático, mieloma múltiplo, Doença de Pajet, hipercalcemia e principalmente osteoporose. Os Bisfosfonatos de administração oral têm como principal indicação o tratamento da osteoporose e de outras doenças menos frequentes, tais como, a doença de Paget e a osteogénese imperfeita (COELHO e col., 2010 Parte 1).

**Figura 2**: Bisfosfonatos do mercado Brasileiro

| Genérico | Comercial | Nit | Indicações | Dose | Potência | Via |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Etidronato | Didronel | não | Paget | 5 mg/ kg/ dia400 mg/ dia | 1x | IV |
| Tiludronato | Skelid | não | Paget | 400 mg/dia | 10x | Oral |
| Clodronato | Bonefos | não | Neoplasias | 300 mg/dia IV | 10x | IV/ Oral |
| Pamidronato | Aredia | sim | Paget/ Neoplasias | 60 mg | 100x | IV |
| Alendronato | Fosamax<br>Alendil<br>Recalfe<br>Endrox<br>Cleveron<br>Osteoral<br>Osteoform<br>Osteonan<br>Osteotrat<br>Osteofar<br>Bonalen<br>Endronax<br>Minusorb | sim | Osteoporose<br>Paget | Osteoporose<br>70 mg/sem.<br>10 mg/dia<br><br><br><br>Paget<br>40 mg/ dia por<br>6 meses | 500x | Oral |
| Ibandronato | Bondronat Boniva | sim | Osteoporose | | 1.000x | IV/ Oral |
| Risedronato | Actonel | sim | Osteoporose | | 2.000x | Oral |
| Zoledronato | ZometaAclasta | sim | Paget/ Neoplasias | | 10.000x | IV |

Fonte: R. Periodontia – 17 (3):24-30

Existem no mercado brasileiro vários grupos de Bisfosfonatos, cada qual com diferentes características e funções específicas para cada tipo de tratamento. Baseado em potências distintas, temos o etidronato representando a potência de valor 1 e servindo de valor de referência no cálculo das potências relativas dos demais Bisfosfonatos.

### 3.5. Efeitos Adversos

Poucos efeitos colaterais têm sido descritos com o uso dos Bisfosfonatos intraorais, sendo a intolerância gastrointestinal o sintoma mais relatado. A injeção rápida de grandes quantidades de Bisfosfonatos pode precipitar falência renal aguda, erupção cutânea, cefaléia e febre transitória. O risco de defeitos de mineralização observados com o etidronato é quase ausente com o uso dos aminobisfosfonatos. São contra-indicados em pacientes com doença gastrointestinal ativa ou com alterações estruturais do esôfago.

Os efeitos adversos associados aos Bisfosfonatos orais estão relacionados a sintomas gastrointestinais, como náusea, gastrite, esofagite com provável evolução para úlceras esofágicas e vômitos. Os efeitos mais severos estão associados aos Bisfosfonatos intravenosos, que no geral incluem: disfagia e pirose, hipocalcémia e hiperparatiroidismo secundário, dores músculo-esqueléticas, eventos adversos oculares, como a conjuntivite não específica, edema da pálpebra, neurite óptica, edema periorbitário, paralisia de nervos cranianos e ptose palpebral e osteonecrose dos maxilares. Osteonecrose dos maxilares é a complicação mais severa do seu uso crônico por via intravenosa e será discutida no próximo tópico. (NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 2013)

### 3.6. Osteonecrose induzida pelos Bisfosfonato

A osteonecrose dos maxilares associada aos Bisfosfonatos (ONMAB) é relatada de acordo com a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), como uma situação em que o tecido ósseo se apresenta necrótico e com limitada capacidade de regeneração. Caracteriza-se pela exposição de osso da maxila ou mandíbula, persistindo por mais de oito a doze semanas em pacientes que fazem ou já fizeram algum tipo de tratamento com Bisfosfonato e que não realizaram tratamento radioterápico de cabeça e pescoço (ADVISOR TASK FORCE, 2007) .

Na tabela a seguir, podemos avaliar - de acordo com diferentes autores - o número de casos clínicos, o tipo de Bisfosfonato utilizado e o tratamento indicado após o diagnóstico de osteonecrose.

Figura 3: Casos de Osteonecrose

| Autor | N.de Casos | Diagnóstico | Localização | BF | Tratamento |
|---|---|---|---|---|---|
| Migliorati | 5 | Desconhecido | Mandíbula | Pamidronato<br>Zoledronato | Desconhecido |
| Marx | 36 | Mieloma<br>C. Mama<br>Osteoporose | Mandíbula<br>Maxila<br>Ambos | Zoledronato<br>Pamidronato<br>Alendronato | Desconhecido |
| Wang et al | 3 (M) | C. Mama<br>Diabetes<br>Trombose | Mandíbula<br>Maxila | Pamidronato<br>Outros | Extração<br>Desbridamento |
| Ruggiero et al | 18 (H)<br>45 (M) | Mieloma<br>C. Mama<br>Metástase<br>Osteoporose | Mandíbula<br>Maxila | Pamidronato<br>Zoledronato<br>Alendronato | Sequestrotomia<br>Ressecção<br>Maxilectomia<br>TOH |
| Bagan et al | 2 (H)<br>8 (M) | Mieloma<br>C. Mama | Mandíbula<br>Maxila | Pamidronato<br>Zoledronato | Desconhecido |
| Vanunucchi et al | 1 (H) | Mieloma | Mandíbula | Zoledronato | TOH |
| Miglio et al | 4 (H)<br>14 (M) | Mieloma<br>C. Mama<br>C. Próstata<br>C. Ovário<br>Osteoporose | Mandíbula<br>Maxila | Pamidronato<br>Zoledronato<br>Alendronato<br>Quimioterap | Antibióticos<br>Sequestrotomia<br>Lavagens |
| Lugassy et al | 2 (H)<br>1 (M) | Mieloma | Mandíbula | Pamidronato<br>Zoledronato<br>Quimioterap | TOH<br>Sequestrotomia<br>Alveoplastia |
| Purcell & Bold | 7 (H)<br>6 (M) | Mieloma<br>C. Mama<br>C. Próstata<br>Osteoporose | Mandíbula<br>Maxila | Pamidronato<br>Zoledronato<br>Alendronato | Desconhecido |
| Melo & Obeid | 1 (M) | C. Mama | Maxila | Zoledronato<br>Quimioterap | Desbridamento |
| Schirmer et al | 4 (H)<br>2 (M) | Mieloma<br>C. Mama | Maxila<br>Mandíbula | | Desbridamento<br>Antibióticos |
| Male & Lin | 1 (M) | C. Pulmão | Mandíbula | Zoledronato | Antibióticos |
| Maerevoet et al | 9 (SN) | Mieloma<br>C. Mama | desconhecida | Zoledronato<br>Pamidronato | Desconhecido |
| Sarathy et al | 2 (H) | C. Próstata | Maxila<br>Mandíbula | Pamidronato<br>Zoledronato | Desbridamento<br>Antibióticos |
| Ficarra et al | 3 (H)<br>6 (M) | Mieloma<br>C. Mama<br>C. Próstata<br>C. Pulmão<br>Linfoma<br>Não-Hodgkin | Maxila<br>Mandíbula | Zoledronato<br>Pamidronato | Desbridamento<br>Antibióticos |

Fonte :Migliorati et al, 2006

Vê-se que a maior parte dos casos clínicos está relacionada a pacientes que fizeram uso de altas doses de Bisfosfonato intravenoso e que sofreram algum tipo de exposição do osso alveolar. A exposição óssea pode ocorrer espontaneamente ou devido a um procedimento cirúrgico invasivo, exodontia, cirurgia periodontal, cirurgia de implante dentário, trauma oral, infecção, além da má higiene bucal.

Alguns autores relatam que a colocação de implantes em pacientes que utilizaram Bisfosfonato intravenoso, na maioria dos casos, é contra indicada devido ao histórico de incidência de necrose. Porém, a maioria concluiu que a cirurgia com implantes dentários pode ser considerada um procedimento seguro em pacientes com uso de Bisfosfonatos orais por menos de 3 anos, baseado no acompanhamento de casos em que a ingestão de Bisfosfonatos orais não influenciou as taxas de sobrevivência dos implantes avaliados em curto prazo (1-4 anos) (MADRID e col., 2009).

Estudos indicam que o processo de patogênese da osteonecrose está relacionado com a diminuição da reabsorção óssea e inibição da remodelação óssea habitual, devido os Bisfosfonatos inibirem a função dos osteoclastos e dessa forma prejudicar a circulação dentro do osso, deixando-o hipovascularizado. (KOS et al., 2010).

Segundo a AAOMS, a ONMAB pode ser classificada em 5 estágios.

**Figura 4** : Estágios da Osteonecrose induzida por Bisfosfonato

| Estádio | Descrição clínica |
|---|---|
| Em risco | Ausência de evidência clínica de osso necrótico |
| Estádio 0 | Ausência de evidência clínica de osso necrótico.<br>Sintomas<br>1.Odontalgia não explicável por uma causa odontogénica;<br>2.Dor difusa, dor óssea no corpo da mandíbula que pode irradiar para a região da ATM;<br>3.Dor no seio maxilar que pode estar associada a inflamação e espessamento da membrana do seio maxilar;<br>4.Função neurosensorial alterada.<br>Achados clínicos<br>1.Perda de dentes sem causa identificável;<br>2.Fístula periodontal / periapical sem causa identificável.<br>Achados radiográficos<br>1.Perda/reabsorção de osso alveolar não relacionada com doença periodontal crónica – osso imaturo denso e persistência de osso não remodelado nos alvéolos onde foram efectuadas extrações.<br>2.Espessamento do ligamento periodontal.<br>3.Canal alveolar inferior de dimensões reduzidas |
| Estádio 1 | Osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos, sem evidência de infecção. |
| Estádio 2 | Osso exposto e necrótico associado a infecção com evidência de dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem de conteúdo purulento |
| Estádio 3 | Osso exposto e necrótico em pacientes com dor, infecção e uma ou mais das características seguintes: osso exposto e necrótico que se estende para além da região do osso alveolar (ex.: ramo e bordo inferior da mandíbula, seio maxilar e osso zigomático do maxilar) tendo como resultado fracturas patológicas, fístulas extra-orais, comunicações oro-antrais ou oro-sinusais ou osteólise que se estende para o bordo inferior da mandíbula ou para o pavimento do seio maxilar. |

Fonte: Ruggiero e col., 2009

É de suma importância avaliar alguns itens como a classe do Bisfosfonato que o paciente está utilizando, a potência, a duração do tratamento, fatores locais e sistêmicos, antes de qualquer intervenção clínica.

### 3.7. Exames Laboratorias

A capacidade dos Bisfosfonatos reduzirem os níveis sanguíneos de telopeptídeo-C, também chamado telopeptídeo C-terminal ou telopeptídeo C do colagénio tipo 1 (CTX), pode ser um indicador do nível de risco para a ONMAB, já que é um exame que mede a quantidade liberada quando o colágeno dominante tipo I é degradado durante a reabsorção óssea.

É realizado um protocolo recomendado sempre que um tratamento com implantes dentários for planejado, tanto em pacientes que fazem uso de Bisfosfonatos orais por mais de 3 anos ou menos e que realizaram terapêutica concomitante com corticosteróides ou quimioterapia, aconselhado por segurança quando o valor de CTX for inferior a 150pg/ml, adiar a cirurgia e a suspender a medicação, sempre com o suporte médico (MARX e col. 2007).

Quando se diminui o turnover ósseo resultante da ação do Bisfosfonato, os níveis de CTX diminuem, percebidos já nas primeiras semanas de tratamento com BFs (MADRID e col., 2009).

**Figura 5**: Protocolo, Sugestões e Avaliação de Pacientes a usar Bisfosfonatos orais

| | |
|---|---|
| *Uso de BFF orais > 3 anos* | 1. Aprovação médica para fazer descontinuação do fármaco 3 meses antes e 3 meses após cirurgia (*drug holiday*)<br>2. Determinar os níveis séricos de CTX durante a consulta inicial e imediatamente antes da cirurgia que devem ser> 150 pg/ml.<br>3. Consentimento informado |
| *Uso de BFF orais < 3 anos sem factores de risco clínicos ou radiográficos* | 1. Nível sérico de CTX deve ser > 150 pg/ml<br>2. Consentimento informado<br>3. Se o nível sérico de CTX for < 150 pg/ml, instituir o *drug holiday*, aprovado pelo médico; continuar a monitorizar a cada 3 meses até que os níveis de CTX sejam superiores a esse valor |
| *Uso de BFF orais < 3 anos com factores de risco clínicos ou radiográficos* | 1. *Drug holiday* aprovada pelo médico por 3 meses<br>2. Nível sérico de CTX deve ser > 150 pg/ml para proceder com o consentimento informado<br>3. Se o nível sérico de CTX for < 150 pg/ml, instituir o *drug holiday*, aprovado pelo médico; continuar a monitorizar a cada 3 meses até que os níveis de CTX sejam superiores a esse valor |
| *Avaliação do Risco Laboratorial* | **Valor de CTX (pg/ml)** / **Risco de Osteonecrose**<br>• 300-600 (normal) — Nenhum<br>• 150-299 — Nenhum a mínimo<br>• 101-149 — Moderado<br>• < 100 — Alto |

Fonte: Misch, 2009

Temos também o exame de densitometria óssea, porém não é indicado para se diagnosticar casos de osteonecrose em razão da diferença que existe na precisão do exame.

### 3.8. Tratamentos para Osteonecrose associada aos Bisfosfonatos

Quando existe uma suspeita dessa complicação, além de ser um tratamento de difícil solução, são poucas as opções de tratamento existentes. Os sinais e sintomas presentes devem ser analisados, devendo-se realizar uma radiografia panorâmica e uma tomografia axial computorizada (TAC) para diagnostico e também para avaliação de um diagnostico diferencial. Na osteonecrose, os achados radiográficos mais sugestivos são a osteólise com perda óssea. Radiografias intraorais também devem ser utilizadas, por apresentarem maior detalhe.

**Figura 6**: Estádios da ONMAB, respectivas estratégias de tratamento

| Estádio | Estratégia de tratamento |
|---|---|
| Em risco | • Sem tratamento indicado.<br>• Educação do paciente. |
| Estádio 0 | • Tratamento sintomático com medicação para o controlo da dor crónica e de infecções.<br>• Tratamentos conservadores para controlar factores locais, como, lesões de cárie e doença periodontal |
| Estádio 1 | • Tratamento cirúrgico não indicado.<br>• Bochechos com clorohexidina 0,12%<br>• Consultas de follow-up de 3 em 3 meses<br>• Educação dos pacientes e revisão das indicações para a terapia com BFF |
| Estádio 2 | • Bochechos com clorohexidina 0,12%<br>• Tratamento sintomático com antibióticos<br>• Controlo da dor<br>• Desbridamentos superficiais |
| Estádio 3 | • Bochechos com clorohexidina 0,12%<br>• Terapêutica antibiótica e controlo da dor<br>• Desbridamento/resseção cirúrgica como tratamento paliativo da infecção e da dor |

Fonte: Ruggiero, 2009

Nos estágios 2 e 3 faz-se necessário tratamento cirúrgico para desbridamento e remoção de sequestros ósseos necróticos ou infectados , bem como para prevenir uma infecção secundária dos tecidos moles, prevenir uma osteomielite e ao mesmo tempo controlar a sintomatologia dolorosa através do uso de antibióticos sistémicos.

A biópsia só deve ser realizada se houver suspeita de doença metastática, quando realizada é ideial que seja feita conjuntamente uma análise microbiológica, tendo como microrganismos mais frequentementes os Actinomyces ( RUGGIERO e col., 2006).

As penicilinas são os fármacos de primeira escolha, porém em pacientes alérgicos os macrólidos e a clindamicina podem ser usados como alternativa. No caso de uma infecção fúngica, os fármacos indicados podem ser: imidazóis, triazóis ou nistatina. E na presença de infecções virais podem ser receitados aciclovir e valaciclovir. Também deve ser avaliado o uso de anti-inflamatórios, como a nimesulida, e antibióticos como amoxicilina + ácido clavulânico (COELHO e col., 2010).

Terapias como, laser terapia e oxigênio hiperbárico estão sendo estudados como forma de tratamento para a oesteonecrose induzida por Bisfosfonatos, entretanto seus estudos ainda são pobres e sem conclusão.

## 4-Discussão

A osteonecrose dos maxilares tem seu desenvolvimento associado ao Bisfosfonato e está relacionada com a indicação médica especifica para cada tratamento, classe do medicamento e seu tempo de uso. Sua incidência tem aumentado devido ao cresecente numero de pacientes tratando desordens ósseas e reabilitando a cavidade oral.

Alguns autores tentam elucidar essa complicação partindo da pressuposta ação antiangiogênica dos Bisfosfonatos, ou seja, por sua inibição na formação de novos vazos capilares (FOURNIER, 2002). Com a diminuição das células endoteliais, ocorre diminuição dos vasos sanguíneos e dessa forma necrose óssea.

A predileção pela cavidade bucal não está completamente elucidada mas para alguns autores isso ocorre devido aos tecidos serem mais acometidos por estresse mecânico e também apresentarem contatos com microrganismos orais através do periodonto. Sua maior incidência é na mandíbula devido ao grande número de artérias mandibulares terminais, resultante de uma hipovascularização e consequente necrose óssea (MIGLIORATI, 2006).

A incidência de OAB está diretamente relacionada ao tipo de medicação usada e a duração, sendo os maiores índices com o uso Zoledronato e Pamidronatointra venoso ( SCULLY et. al,. 2006).

Para o tratamento de osteoporose são indicados Bisfosfonatos intraorais, como o Alendronato, Resindonato e Ibandronato de sódio, por terem uma biodisponibilidade menor que os medicamentos intravenosos, sendo a incidência de Osteonecrose também menor. Nada obstante, tal incidência não é nula, já que o uso concomitante de imunossupressores, corticosteroides e quimioterápicos apresenta íntima relação com o surgimento de OAB (MIGLIORATI, 2006).

Em um estudo com 368 casos, apenas 15 ocorreram em pacientes submetidos à tratamento para osteoporose (WOO et al,. 2006).

Anamneses criteriosas, exame extra e intrabucal acompanhado de exame radiográfico completo, são fundamentais para um correto planejamento e prevenção da osteonecrose. Consultas preventivas têm sido recomendadas previamente ao tratamento com Bisfosfonatos, com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. Extrações dentárias bem planejadas, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória das próteses dentárias são necessárias para evitar possíveis complicações (MIGLIORATI et. al,. 2006).

O fato de ocorrer OAB de forma espontânea, se dá uma vez exposto os ossos maxilares e o seu metabolismo estar alterado, ficando sensível a pequenos traumas, como por exemplo próteses mal adaptadas ou traumas orais.

Essa incapacidade do osso hipodinâmico e hipovascularizado compensar a reparação e remodelação em uma exposição óssea pode ocorrer espontaneamente ou devido a um procedimento cirúrgico invasivo, exodontia, cirurgia periodontal, cirurgia de implante dentário, mastigação, trauma iatrogênico, infecção, além da má higiene bucal, contribuído como importantes fatores locais no aparecimento das OAB (CARVALHO et al,. 2008).

Acerca dos protocolos utilizados no tratamento da osteonecrose muitos autores são unânimes em relação a técnica de debridamento e uso de clorexidina para bochecho . (MARKIEWICZ et al. 2005; GEGLER et al. 2006; PASTOR-ZUAZAGA et al,2006; CARVALHO et al, 2008; COSSÍO et al. 2008; LOPES et al; 2009; SOUZA etal. 2009). Antibioticoterapira e o uso de laser também são citados como opções de tratamento (SOUZA et al, 2009).

## 5- Conclusão

A atuação dos BFs sobre a osseointegração ainda não foi totalmente elucidada pela literatura. Porém é sábido que existe maior susceptibilidade á osteonecrose quando utiliado BFs IV. Para que o tratamento seja feito de modo adequado e seguro, é necessário a realização prévia de procedimentos odontológicos necessários ao início do tratamento com BFs, orientações de higiene bucal e acompanhamento clínico do CD de forma efetiva. Ter todas as informações médicas do paciente, suas condições sistêmicas de saúde, além de realizar avaliação odontológica detalhada e análisar todos os fatores de risco para esta complicação oral, são formas de prevenir que a osteonecrose se desenvolva.

A colocação de implantes em pacientes a realizar BFF IV é contra indicada, devido ao alto risco de desenvolver osteonecrose. Já em pacientes que fazem uso de Bisfosfonatos intraorais por menos de 3 anos,a intervenção cirúrgica é considerada segura. Deve-se analisar a hipótese de um drugholiday, discutida com o Médico Especialista se o paciente realizar terapêutica oral há mais de 3 anos ou com corticosteroides ou quimioterapia concomitantemente.

Quando o paciente é diagnosticado com ONMAB, é importante avaliar os sinais e sintomas para então escolher a estratégia de tratamento indicada referente ao o estádio de complicação. Há relatos na literatura como forma de tratamento a antibioticoterapia, sequestrotomia e ressecções ósseas marginais.

Em pacientes que tomam Bisfosfonatos orais a incidência de perda de implantes é mínima, não influenciando a taxa de sobrevivência dos implantes e estes osteointegram e são, funcionalmente, estáveis.

O clínico deve estar consciente dos riscos que acarretam a colocação de implantes nestes pacientes e tem o dever de informar o paciente da possibilidade de desenvolvimento de ONMAB e de perda do implante, devendo ser justificada a assinatura de um consentimento informado.

A relação entre a ONMAB e a colocação de implantes assim, como a taxa de sobrevivência destes são questões que devem continuar a ser exploradas no futuro através de estudos controlados e retrospectivos com maiores amostras.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADVISORY TASK FORCE ON BISPHOSPHONATE - Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac Surg** 2007;65(3):369-76.

ALTUNTAL H, GUVENER O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. **J. Oral Maxillofac**. Surg 2004; 33:286-293.

AMADEI SU et al. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea**. J. Bras. Patol. Med**. Lab Rio de Janeiro, feb. 2006; 42(1).

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILOFACIAL SURGEONS POSITION. Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws**. J. Oral MaxilloFacSurg,** 2007; 65:369-76.

BELL, B.M.; BELL, R.E.; Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. **J. Oral MaxillofacSurg**, v.5, n.66, p.4-10, 2008.

BELL, B.M.; BELL, R.E.; Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. **J. Oral MaxillofacSurg**, v.5, n.66, p.4-10, 2008.

CARVALHO, A.;MENDES, R.A.; CARVALHO, D.;CARVALHO,J.F. C.Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. **Acta Med**. Por., v. 21, p. 505-510. 2008.

CASTRO,L.F.;FERREIRA,A.G.; FERREIRA, E.l. Bisfosfonatos como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos**. Quim. Nova**, n.27,p.456-460,2004.

CLARKE, B. M. et al., Biphosphonates and jaw osteonecrosis.The UAMS experience. **Otolaryngol Head Neck Surg**. v.136, p. 396-400, 2007.

COELHO AI, GOMES PS, FERNANDES MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. **Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac.** 2010;51:95-101

COELHO AI, GOMES PS, FERNANDES MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte II: Linhas de Orientação na Consulta de Medicina Dentária. **Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac**. 2010; 51:185-191.

COSSÍO, P. F.; MACIÁN, A. C.; CEBALLOS, J. L. P.; NICAS, J. P.; PÉREZ, J. L. G.Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. Med. Oral Patol. **Oral Cir. Bucal**, v. 13, n. 1, p. 52-55, jan. 2008.

ENGROFF SL, Kim DD. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? **J. Oral MaxillofacSurg** 2007;65(11):2374-85.

FLEISCH H, BISAZ S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. **Am J Physiol** 1962;203:671-5.

FLEISCH, H.; Recent Results. **Cancer Res**. 1989, 116, 1.

GEGLER, A.; CHERUBINI, K.; FIGUEIREDO, M. A. Z.; YURGEL, L. S.; AZAMBUJA,A. A. Bifosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 25-31. 2006.

PASTOR-ZUAZAGA, D.; CRELGO, J. G.; GORBEA, R. M. PÉREZ, A. E.; LÓPEZ, C.S. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. Med.Oral Patol. **Oral Cir. Bucal**, v. 11, p. 76-79. 2006.

GIULIANI N et al.: Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast- like cells. **Scand J Rheumatol** 27:38-41,1998.

GRIPPO, J.O.; Noncarious cervical lesions: the decision to ignore or restroe. **J. Esthet Dente,** p.55-64, 1992.

KOS, M. et al. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. **J. CraniomaxillofacSurg**, v.38, n.4, p. 25, 2010.

KOSTENUIK PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. **Curr Opin Pharmacol**. 2005 Dec; 5(6):618-25.

LACE DL, TIMMS E, TAN HL, KELLEY MJ, DUNSTAN CR, BURGESS T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiaton and activation. **Cell** 93.1998; 165-76.

LICATA, A. A. Bisphosphonate therapy. Am. **J. Med. Sci**. 1997, 313, 17

LICATA, AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. Ann **Pharmacother** 2005; 39(4):668-77.

LOPES,I.;ZENHA,H.;COSTA,H.; BARROSO,J Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos. **Arquivos de Medicina**, v. 23, n. 5, p. 181-185.2009.

MADRID C, SANZ M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. **Clin Oral Implants Res**. 2009 Sep;20(4):87-95.

MARKIEWICZ,M.R.;MARGARONE,J.E.;CAMPBELL,J.H.;AGIRRE,A. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. A review of current knowledge. **Jada**, v.136,p.1669-1674,dez.2005.

MARX R, CILLO J, ULLOA J. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention and Treatment. **J. Oral Maxillofac Surg**. 2007: 65; 2397-2410.

MARX RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J. Oral MaxillofacSurg** 2003; 61(9):1115 7.

MENSCHUTKIN N. Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorigeSaure. **Ann Chem Pharmacol** 1865;133:317–20.

MIGLIATORI C, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACOBSEN P, SIEGEL M. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **J. Am Dent Assoc** 2005;136:1658-68.

MIGLIORATI CA, SCHUBERT MM, PETERSON DE, SENEDA LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. **Cancer** 2005;104(1):83- 9.

MIGLIORI CA, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACOBSEN PL, SIEGEL M, WOO SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J. Am Dent Assoc** 2006; 136(12):1658

MISCH CA. Implantes Dentais Contemporâneos. 3ª Edição. Rio de Janeiro: **Elsevier**; 2009. p. 425, 455-457.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: **National Osteoporosis Foundation**; 2013.

NISHIDA S, TSUBAKI M, HOSHINO M, NAMIMATSU A, UJI H, YOSHIOKA S, et al. Nitrogen-containing bisphosphonate, YM529/ONO-5920 (a novel minodronic acid), inhibits RANKL expression in a cultured bone marrow stromal cell line ST2. **Biochem Biophys Res Commun**. 2005 Mar 4; 328(1):91-7.

RUGGIERO SL,DODSON TB, ASSAEL LA,LANDESBERG R,MARX RE, MEHROTRA B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. **J. Oral MaxillofacSurg** 2009; 67(5):2-12.

RUGGIERO SL,FANTASIA J,CARLSON E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surg Oral Med Oral Path Oral RadiolEndod** 2006; 102:433.

SANTOS PSS,GAMBIRAZI LM,FELIXVB, MAGALHAES MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. **Rev Bras HematolHemoter** 2008; 30(6):501-4.

SARIN J, DeROSSI SS, AKINTOYE SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. **Oral Dis**. 2008; 14(3):277-85.

SOUZA, L. P.; SOUZA, A. C. R. A.; MARI, V. F. A.; BORGES, A. P. N.; ALVARENGA, R. L. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos:revisão de literatura e apresentação de um caso clínico. **Revista Portuguesa deEstomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 50, n. 4, p. 229-236.2009.

SZEJNFELD, V. L. Osteoporose - Diagnóstico e tratamento. In: Szejnfeld VL. Bisfosfonatos. São Paulo : **Editora Sarvier**.2000.Cap 30:353-366.

TNENBAUM HC, SHELEMAY A, GIRARD B, ZOHAR R, FRITZ PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of boné mass in the periodontium and other therapeutic / diagnosis uses. **J Periodontol**. 2002;73:813-22.

VASCONCELLOS DV, DUARTE MEL, MAIA RC. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2004; 50(1):45-54.

VIERECK V, EMONS G, LAUCK V, FROSCH KH, BLASCHKE S, GRUNDKER C, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. **BiochemBiophys Res Commun**. 2002 Mar1;291(3):680-6.