FACULDADE DE TECNOLOGIA SETE LAGOAS
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ANTONIO RENATO DE LYRA LEITE

USO DOS BISFOSFONATOS - FATOR DE RISCO NOS IMPLANTES DENTÁRIOS

RECIFE – PE
2016

ANTÔNIO RENATO DE LYRA LEITE

USO DOS BISFOSFONATOS - FATOR DE RISCO NOS IMPLANTES DENTÁRIOS

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade de Tecnologia Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.
Orientador: Prof. ME: Emmanuel Luiz Bezerra de Souza

RECIFE - PE
2016

FACULDADE DE TECNOLOGIA SETE LAGOAS
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia intitulada " Uso dos Bisfosfonatos – Fator de Risco nos implantes dentários" , de autoria do aluno Antonio Renato de Lyra Leite, aprovada pela banca examinadora pelos seguintes professores:

Prof. Me. Emmanoel Luiz Bezerra de Souza – Centro de Pós-Graduação em Odontologia (CPO) - Orientador

Prof. Me. Osmar Cutrim Froz – Faculdade de Tecnologia Sete Lagoas-MG (FACSETE) - Examinador

Prof. Dr. Gilmar Poli de Arruda – Faculdade de Tecnologia Sete Lagoas-MG (FACSETE) - Examinador

RECIFE - PE

2016

DEDICATÓRIA

A minha esposa Mônica, e meus filhos Rafaella Leite e Renato Leite Júnior pelo apoio e incentivo e nas minhas faltas estarem sempre de braços abertos me aguardando.

AGRADECIMENTOS

À minha irmã Maria da Soledade de Lyra Leite, que através de sua paciência e sempre bem disposta e dedicada, oferecendo melhores condições todas as vezes que estive pós-graduando em Recife, no decorrer de todo o curso.

RESUMO

O envelhecimento da população mundial aumenta em decorrência da melhor qualidade de vida no que diz respeito à saúde em geral, e com isso a odontologia tem usado diversas terapias para reabilitar as funções mastigatórias, como por exemplo, o uso dos implantes dentários, que atualmente são considerados seguros e com ótima previsibilidade, desde que seja planejado e instalados em áreas de boa qualidade e quantidade ósseas. Entretanto algumas condições sistêmicas podem alterar o processo de reparação óssea ou interferir na estabilidade óssea na região Peri implantar dos maxilares. Porém os pacientes com alterações sistêmicas e que fazem uso dos medicamentos tais como os bisfosfonatos que são fármacos sintéticos utilizados no tratamento de neoplasias malignas ósseas, doença de Paget e mais comumente nos casos de osteoporose pós-menopausa. Estas drogas apresentam alguns efeitos colaterais conhecidos, porém, foi identificada uma complicação, com manifestação bucal, denominada Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos (OAB), também conhecida como Osteonecrose dos Maxilares. O tipo de bisfosfonato, a via de administração, bem como a duração do tratamento com essas drogas parece ter relação direta com a incidência de OAB. Atualmente, os implantes dentais podem ser contra-indicados nos pacientes que estão sendo tratados com os BFs intravenosos. Em 2007, AAOMS sugeriu um guia para tratar os pacientes com os BFs orais, baseados na situação clínica e na relação do tratamento com a droga, assim como o cuidado prévio e subsequente à cirurgia que deverá ser feito até três anos após o tratamento. Todos os pacientes tratados com BFs têm o risco da perda dos implantes e o risco de sofrer uma necrose óssea da maxila ou mandíbula operada e deverão dar seu consentimento antes da cirurgia do implante dental. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura do assunto e pontuar os aspectos mais importantes da BRONJ (Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos ou Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw).

Palavras-chaves: Bisfosfonatos, fator de risco nos implantes dentários.

ABSTRACT

The aging of the world population increases due to the better quality of life with regard to health in general, and with that dentistry has used various therapies to rehabilitate the masticatory functions, such as the use of dental implants, which are currently considered safe and with great predictability, since it is designed and placed in areas of good bone quality and quantity. However some systemic conditions can alter the process of bone repair or interfere with bone stability in Peri deploy region. Bisphosphonates are synthetic drugs used in the treatment of bone malignancy, Paget's disease and most commonly in cases of post-menopausal osteoporosis. These drugs have some side effects known, however, a complication was identified with oral manifestation, called osteonecrosis associated with bisphosphonates (OAB), also known as Osteonecrosis of the Jaws. The mechanism by which bisphosphonates promote this phenomenon is still unknown. The type of bisphosphonate, route of administration, and duration of treatment with these drugs appears to be directly related to the incidence of OAB. Currently, dental implants are contraindicated in patients who are being treated with intravenous BFs. In 2007, AAOMS suggested a guide to treat patients with oral BPs, based on the clinical situation and the relationship of treatment with the drug, as well as prior and subsequent care to surgery should be done up to three years after treatment. All patients treated with BPs have the risk of loss of implants and the risk of bone necrosis of the jaw or jaw operated and must give their consent before the dental implant surgery. The objective of this study was to conduct a literature review of the subject and point out the most important aspects of BRONJ (OSTEONECROSIS JAW ASSOCIATED WITH THE USE OF OR BISFPHOSPHONATE BISPHOSPHONATES-RELATED osteonecrosis OF THE JAW).

Keywords: Bisphosphonates, a risk factor in dental implants.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS: Associação Americana de Cirurgiões Buco-Facial

OAB: Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos

ONJ: Osteonecrose Maxilar e Mandibular

BRONJ – Osteonecrose Associada ao Uso dos Bisfosfonato

NFM – Necrose Fosforosa dos Maxilares

ONMAB – Osteonecrose dos Maxilares Associado ao Uso de Bisfosfonatos.

BFs – Bisfosfonatos

MM – Mieloma Múltiplo

P – C – P – Fósforo – Carbono – Fósforo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....9
2 REVISÃO DA LITERATURA.....12
3. TIPOS DE DOÊNÇAS, BISFOSFONATOS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO.....16
4. BISFOSFONATOS, FARMACOLOGIA, CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS E APRESENTAÇÃO.....21
5. MECANISMO DE AÇÃO DOS BISFOSFONATOS.....25
6. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E VIAS DE ADMINSTRAÇÃO.....27
7. USO DOS BISFOFONATOS NA ODONTOLOGIA.....29
8. BISFOSFONATOS E IMPLANTODONTIA.....33
9. SEGURANÇA DOS BISFOSFONATOS – RISCOS E BENEFÍCIOS.....34
10. FATORES DE RISCOS.....36
11. OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DOS BISFOSFONATOS – DIAGNÓSTICO – SINAIS E SINTOMAS.....38
12. TRATAMENTO E PREVENÇÃO.....44
13. DISCUSSÃO.....45
14. CONCLUSÕES.....48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....52

1 INTRODUÇÃO

O uso de bisfosfonatos vem sendo pesquisado nesses últimos anos na área da Odontologia em virtude da Implantodontia estar diretamente ligada às implicações do modelamento e remodelamento ósseo. Inúmeras pesquisas têm sido desenvolvidas com o objetivo de minimizar a reabsorção óssea e tornar superior a qualidade e quantidade de tecido ósseo regenerado ao redor dos implantes.

Um grupo de agentes químicos mediadores do metabolismo ósseo são os bisfosfonatos, conhecidos pela sua capacidade de inibir a atividade osteoclástica e modificar o turnover ósseo. Os bisfosfonatos, particularmente os nitrogenados, possuem elevada afinidade pelo cálcio circulante e se liga ao cálcio da superfície óssea . Portanto, eles são potentes inibidores da reabsorção e remodelação óssea.
Os bisfosfonatos têm sido indiscutivelmente associados à melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes portadores de patologias ósseas como doença de Paget, metástases ósseas, osteogênese imperfeita, hipercalcemia maligna e com osteoporose grave. Esses medicamentos vêm sendo utilizados mundialmente em larga escala e estima-se que mais de três milhões de pacientes com câncer no mundo tenham recebido tratamento com bisfosfonatos intravenosos, como ácido zoledrônico (Zometa®), desde sua introdução, além de um grande número de pacientes que recebem bisfosfonatos orais, como alendronato (Fosamax®) e risedronato (Actonel®) para o tratamento de osteoporose pósmenopausa (MARTINS et. al. - 2009 e DONANGELO I - 2003).

Conforme BAGAN, o uso dos bisfosfonatos, em pacientes que estão em tratamentos de câncer de mama e próstata como metástases ósseas, mieloma múltiplo, osteoporose, hipercalcemia maligna, e outras lesões ósseas metastáticas, doença de Paget, bem como crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteróides, e quando estes forem submetidos a um planejamento de instalações de implantes dentários, poderá ocorrer implicações na cicatrização e ósteo integração na região Peri implantar dos maxilares (PIOTROWSKI, GILLETTE, HANCOCK, 2001).

Os Bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico que tem grande afinidade pelo cálcio, unem-se aos minerais do osso e quando não incorporados a matriz mineral dos ossos, são eliminados através da urina (PIOTROWSKI, GILLETTE, HANCOCK, 2001).

Os Bisfosfonatos são fortes inibidores da atividade osteoclástica e todos os compostos dos Bifosfonatos acumulam-se, por longos períodos de tempo, na matriz óssea mineralizada. Durante a reabsorção óssea, os Bisfosfonatos são liberados a partir do osso e podem ser incorporados em osso recentemente formado ou ser fagocitado pelos osteoclastos, o que resulta na perda da capacidade do osteoclasto de reabsorver o osso (YONG, KHAN; 2002).

Os efeitos adversos dos medicamentos , tem fundamental importância na escolha da droga a serem empregadas e o manejo do paciente sob terapia medicamentosa , pode ser dificultado por tais efeitos. Um novo efeito colateral associado ao uso dos bisfosfonatos com manifestação bucal , denomina-se como Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos (ONMB). BAGAN J – 2005; MARX – 2003,2005

O mecanismo que leva a Osteonecrose Associada a Bisfosfonato (OAB) é desconhecido. A remodelação óssea é uma função fisiológica que ocorre em ossos normais. Ela remove os micro-danos e substitui o osso danificado por tecido ósseo elástico novo. Durante a remodelação óssea, o fármaco é absorvido pelos osteoclastos e incorporado no citoplasma celular, onde inibe a função osteoclástica, induzindo a morte celular e inibindo, igualmente, a reabsorção osteoclástica mediada por osteoblastos, possuindo atividade anti-angiogênica, suprimindo assim, a regeneração óssea e com o passar do tempo, o osso começa a apresentar pouca remodelação fisiológica (MIGLIOTRATI et al., 2006).

Na cavidade oral, a maxila e a mandíbula estão sujeitas a sobrecargas constantes devido às forças mastigatórias e consequentemente, ocorrerão micro-fraturas fisiológicas que necessitam ser reparadas, porém existe uma teoria de que pacientes que fazem uso de BFs (bisfosfonatos), não conseguem reparar estes micro-danos, abrindo caminho para a osteonecrose. Fator agravado quando existe a

presença de infecção, como no caso de extrações, raspagens periodontais, lesões apicais e instalação de implante dental (MIGLIORATI et al.,2006).

Os BFs apresentam dosagens e potências variadas, diretamente proporcionais ao risco de Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos (OAB). Os BFs quando administrados por via oral podem causar reações adversas como náuseas, vômitos, diarréias, esofagite com possível aparecimento de úlceras esofágicas, além de dores ósseas, musculares, articulares e reações alérgicas (Campos et al. 2003). Já, a administração por via parenteral parece estar associada a um expressivo número de casos de Osteonecrose dos Maxilares (MIGLIORATI et al., 2006).

Portanto, o cuidado com o tratamento odontológico, em pacientes que fazem uso de BFs, por via oral ou intravenosa, deverá ser redobrado. Uma anamnese minuciosa deverá ser realizada, uma vez que a osteonecrose poderá ocorrer espontaneamente, principalmente em pacientes com outras doenças sistêmicas associadas (Diabetes mellitus, utilização de imunossupressores, pacientes transplantados) (DREWE et al., 2003).

O tratamento odontológico deverá remover qualquer possibilidade local de infecção em pacientes que iniciaram a terapia com BFs, embora, há evidência para o aparecimento de osteonecrose ocorra a partir do 6º mês do início da terapia com esse fármaco. Um exame exaustivo intra e extra-oral deverá ser efetuado a cada três meses, assim como a manutenção da saúde periodontal e a realização de extração dental, quando necessária, deverá ocorrer antes do início da terapia com o Bisfosfonato. Após instalada a osteonecrose, a terapia terá o objetivo de eliminar a área afetada com uso concomitante de antibióticos sistêmicos e oxigênio hiperbárico (DREWE et al., 2003).

Torna-se, portanto, oportuna a realização de um estudo que elucide a relação do uso de Bisfosfonatos e implantes dentais (DREWE et al., 2003)

Este estudo busca realizar uma revisão da literatura, sobre os efeitos adversos dos BFs no mecanismo de ósseo integração dos implantes dentários; avaliando seu mecanismo de ação, reações adversas e implicações biológicas quando do seu uso e da presença de trauma e/ou infecção na cavidade oral.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O osso e sua formação

O tecido ósseo, como qualquer outro tecido, é continuamente suprido com fluxo adequado de nutriente pelo sangue. É formado por uma matriz óssea e por células, sendo estas os osteócitos que se situam dentro da matriz óssea, os osteoblastos que produzem a parte orgânica da matriz, e os osteoclastos que participam da remodelação óssea. A matriz óssea é uma substância do tecido ósseo onde são encontradas lacunas, que contêm osteócitos, e é constituída por uma parte inorgânica e outra orgânica. A parte inorgânica é constituída principalmente por íons cálcio e fosfato (GUYTON A – 1988).

O autor defende que a maior proporção dos sais ósseos possui a composição química representada pela fórmula [Ca3(PO4)2]3.Ca(OH)2. Esta é a fórmula química da hidroxiapatita, composto muito duro, semelhante ao mármore. Também ocorrem pequenas quantidades de íons potássio, magnésio, citrato, sódio e bicarbonato. A parte orgânica da matriz óssea é constituída por grande quantidade de fibras colágenas (95%) e um apequena quantidade de glicoproteínas e proteoglicanas. A dureza do osso deve-se à associação das fibras colágenas com hidroxiapatita. Em resumo, a matriz protéica impede que o osso quebre quando é submetido à tensão, enquanto que os sais ósseos impedem que o osso se fragmente, isto é, seja esmagado, quando submetidos à pressão (GUYTON A – 1988).

Quanto às funções das diferentes células que compõem o tecido ósseo, pode ser afirmado, resumidamente, que o osteócito é o osteoblasto maduro que parou de secretar matéria orgânica. Eles estão localizados em cavidades ou lacunas dentro da matriz óssea. Destas lacunas formam-se canalículos que se dirigem para outras lacunas, tornando assim a difusão de nutrientes possível graças à comunicação entre os osteócitos (GUYTON A – 1988).

Finalmente, os osteoblastos são células gigantes, intensamente ramificadas. Elas secretam para dentro da matriz óssea íons hidrogênio, e enzimas colagenases

e hidrolases, digerindo a matriz óssea e dissolvendo os cristais de sais de cálcio. A atividade desta célula é comandada pelos hormônios calcitonina e paratormônio. Os osteoblastos são as células responsáveis por sintetizar a parte orgânica da matriz óssea. Possuem a capacidade de concentrar fosfato de cálcio, participando ativamente da mineralização da matriz óssea. Quando em fase de síntese, demonstram características estruturais típicas das células produtoras de proteínas. A matriz óssea, recém-formada, junto aos osteoblastos ativos e que não está suficientemente mineralizada recebe o nome de osteóide (GUYTON A – 1988).

2.2 Osseointegração

A osseointegração é a união estável e funcional entre o osso e uma superfície de titânio. Este fenômeno ocorre após a inserção de peça em titânio dentro do osso e a migração das células ósseas para a superfície deste metal. Foi introduzido na década de 1960 por Per Ingvar Bränemark, um pesquisador sueco, que na época estava interessado em procedimentos cirúrgicos que resolvessem deficiências físico-funcionais de seres humanos. O processo envolve a ancoragem de um implante pela formação de tecido ósseo ao redor do implante sem crescimento de tecido fibroso na interface osso-implante (PER INGVAR BRÄNEMARK – 1960).

O processo de Ósseointegração é descrito por Davies em três fases: (1) **hemostasia**, (2) **formação de tecido de granulação** e (3) **formação óssea**.

A primeira fase: Hemostasia; Tem por objetivo a formação de coágulo. Um aspecto importante nesta fase é a aderência da rede de fibrina na superfície do implante. Davies ainda considera que superfícies rugosas oferecem maior retenção da rede de fibrina, dificultando o afastamento dessas estruturas na fase de retração do coágulo

A segunda fase: Formação do tecido de granulação; É caracterizada pela fagocitose de restos teciduais necróticos, neoformação vascular intensa e deposição de matriz pelos fibroblastos formando um arcabouço para emergência do sistema vascular.

A terceira fase de formação óssea; Envolve os processos de osteocondução (migração de células com potencial osteogênico para a área do reparo

periimplantar), contração da ferida (responsável também pelo afastamento da ferida da superfície do implante), crescimento aposicional (diferenciação das células em osteoblastos, produção e secreção de matriz óssea) e formação óssea “de novo”. Por fim, a matriz passa a ser mineralizada (DAVIES – 1998,2000,2003).

A Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos, também conhecida como Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) é definida como uma área de osso exposto na região maxilo-facial que não se cicatriza num intervalo de oito semanas, em um indivíduo sendo tratado ou sido exposto a um uso bisfosfonato, sem histórico de radioterapia na região craniofacial. Está comumente associada a sinais e sintomas como dor, edema, parestesia, infecção, ulceração dos tecidos moles e alterações radiográficas. Tais características fazem com que a BRONJ seja diagnóstico diferencial de algumas outras condições como doença periodontal, osteomielite, sinusite, disfunção temporomandibular, osteorradionecroses, nevralgias, tumores ósseos ou metástases (KHOSLA et al., 2007).

Os Bisfosfonatos (BP’s), antes também chamados de difosfonatos em farmacologia, é uma classe de fármacos antirreabsortivos utilizados para o tratamento de enfermidades que comprometem o tecido ósseo como a osteoporose, a Doença de Paget, Mieloma Múltiplo e no controle de metástases ósseas, principalmente de câncer de mama e próstata (KHOSLA et al., 2007).

Estes fármacos, bisfosfonatos, foram primariamente sintetizados em 1865 na Alemanha e utilizados na indústria têxtil, de fertilizantes e também como agentes anticorrosivos, exibindo grande capacidade de inibir a precipitação de carbonato de cálcio. Somente três décadas depois foram introduzidos no tratamento de doenças em humanos, sendo o Etidronato o primeiro a ser sintetizado e utilizado (FLEISCH, 1998).

Na ultima década de 90, diversos profissionais se depararam com a BRONJ, uma condição clínica até então desconhecida. No entanto, relatos semelhantes já tinham sido feitos na segunda metade do século XIX de uma doença caracterizada por um quadro de necrose incomum dos ossos maxilares presenciado em

trabalhadores das indústrias que tinham contato direto com fósforo branco: causando a Necrose Fosforosa dos Maxilares – NFM (KHOSLA et al. 2007)

.

JACOBSEN et al. (2012) realizaram uma revisão de literatura traçando comparações entre trabalhos do século XIX com os atuais, no que se diz respeito às duas entidades clínicas. Dois estudos sobre Necrose Fosforosa foram incluídos: o primeiro de Kocher (1879), com 55 pacientes afetados por NFM e o segundo de von Schulthess-Rechberg (1893) com doze pacientes. Um total de 67 pacientes com NFM foram comparados com 110 pacientes afetados por BRONJ e algumas características em comum dos dois grupos foram encontradas: 1) dor severa e osso necrótico exposto afetando tanto mandíbula quanto maxila; 2) mais casos na mandíbula; 3) interferência de fatores de risco locais como infecções e extrações dentárias; 4) fator cumulativo das drogas nos tecidos como fator de risco; 5) estratégias de prevenção e tratamento semelhantes.

3 TIPOS DE DOENÇAS – BISFOSFONATOS – VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Dentre as doenças sistêmicas destacaremos neste estudo a Hipercalcemia Malígna, Metástases ósseas, destacando-se os cânceres de mama e próstata, tratamento de Mieloma Múltiplo (MM), Doença de Paget e Osteoporose, sendo todas doenças ósseas. Os bisfosfonatos são usados clinicamente no tratamento dessas doenças e outras condições que levam à fragilidade óssea (GNAT M – 2009).

3.1 Bisfosfonatos intravenosos

São fármacos com potência elevada têm demonstrado modificar a progressão de metástase em várias formas de câncer, especialmente o de mama. Estudos randômicos em mulheres com esse tipo de câncer que receberam zoledronato tiveram uma redução de 36% de risco recorrente da doença, ou um novo câncer na outra mama, ou ainda metástase óssea em comparação com mulheres que não receberam a terapia. Outros bisfosfonatos, como o medronato (R1 e R2= H) e o oxidronato (R1= H, R2= OH), são misturados com tecnécio (Tc) radioativo e são injetados para imagem óssea e detecção de doença nos ossos. Mais recentemente, os bisfosfonatos têm sido utilizados para reduzir taxas de fraturas em crianças portadoras de osteogênese imperfeita (GNAT M - 2009).

3.2 Bisfosfonatos Orais e Doença de Paget

A doença de Paget é uma doença óssea causada pela alteração do turnover ósseo. Nesta doença a reabsorção e deposição ósseas estão dramaticamente aceleradas. Assim, esta patologia é um distúrbio benigno e sistêmico, aumentando a velocidade do metabolismo ósseo. Esta remodelação óssea é aumentada, causando a destruição progressiva de ossos do organismo e posterior reconstrução de um osso desorganizado, com pouca resistência compressiva, muito vascularizado e normalmente com elevados níveis sorológicos de fosfatase alcalina (GRIZ L - 2006).

Ainda segundo GRIZ L – (2006), não estão referenciadas as etiologias da doença de Paget, embora fatores hereditários e ambientais sejam implicados como

facilitadores da doença. Na maioria dos casos esta doença é assintomática, sendo diagnosticada por meio de radiografia óssea feita por outro motivo qualquer, como por exemplo um raio-X do tórax rotineiro. Em algumas pessoas pode causar diferentes sintomatologias, como dor óssea, perda auditiva (por alterações dos ossos do ouvido) e fraturas ósseas e ainda complicações dessas mesmas fraturas.

Quando grandes ossos (tíbia e fêmur) são atingidos, pode surgir dor óssea por sustentação do peso do corpo. A dor da doença de Paget é contínua, não melhorando com repouso e, por vezes, piora durante a noite. O tratamento apenas está indicado em pacientes com dor óssea ou naqueles com comprometimento de regiões como a coluna vertebral. O tratamento mais comum é feito com uso de bisfosfonatos, com diminuição das dores ósseas e normalizando os níveis de fosfatase alcalina (REID IR - 2007).

3.3 Bisfosfonatos orais e osteoporose

A osteoporose é uma doença óssea que diminui substancialmente a quantidade de massa óssea, tornando os ossos ocos, finos e de extrema sensibilidade, estando o esqueleto mais sujeito a fraturas. Esta fragilidade óssea faz parte do processo normal de envelhecimento e é mais comum em mulheres do que em homens, numa proporção de 4:1. A doença progride lentamente e raramente apresenta sintomas, podendo passar despercebida, se não forem feitos exames. O aparecimento da osteoporose está ligado aos níveis hormonais do organismo, principalmente de um hormônio feminino, o estrogênio. Este hormônio ajuda a manter o equilíbrio entre a perda e o ganho da massa óssea. Este hormônio também está presente nos homens, mas em menor quantidade. As mulheres são as mais atingidas pela doença, uma vez que, na menopausa os níveis de estrogênio caem bruscamente; consequentemente, os ossos passam a incorporar menos cálcio, tornando-se mais frágeis. A densidade mineral de cálcio é reduzida de 65 % para 35% quando a osteoporose se instala. O canal medular central do osso torna-se mais largo. Com a progressão da osteoporose, os ossos podem ficar frágeis e quebradiços. O colágeno e os depósitos minerais degradam-se rapidamente e a formação do osso torna-se mais lenta. Com menos colágeno, surgem espaços vazios que enfraquecem o osso. A fisiopatologia primária da osteoporose não é

diretamente o metabolismo dos íons cálcio, mas sim a renovação e remodelação óssea. Isto vem enfatizar o envolvimento e a importância dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose. (KARSDAL MA – 2006)

3.4 Bisfosfonatos intravenosos e hipercalcemia maligna

Dos vários tipos de câncer que podem provocar hipercalcemia maligna, os mais freqüentes são o carcinoma de pulmão, carcinoma de mama, mieloma múltiplo, carcinoma de próstata e ramente o carcinoma espinocelular da faringe. É comum estes doentes apresentarem níveis elevados de íon cálcio (14-18 mg/dL), ocasionando vários sintomas, tais como confusão mental, letargia, dores ósseas profundas, dores abdominais e paradas cardíacas (FARIAS ML - 2005).

As doenças oncológicas que produzem hipercalcemia podem fazê-lo de duas formas. **Uma, por meio da liberação, por parte do tumor primário, de um peptídeo do hormônio paratireóideo**. Esta ação vai levar a um aumento da absorção de cálcio no intestino, diminuição da excreção do cálcio renal e, consequentemente, um aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos. **A segunda forma ocorre diretamente associada às metástases ósseas ou tumores secundários, através da secreção da proteína** RANKL. Esta é uma proteína transmembranar produzida pelos osteoblastos que, ao ligar-se ao receptor Rank existente nos precursores dos osteoclastos, transmite um sinal que induz a sua diferenciação, potencilizando, assim, a reabsorção óssea. Comum a estes dois tipos de hipercalcemia estão os osteoclastos. Esses fármacos anti-osteoclásticos podem reverter todo esse processo(FARIAS , ML – 2005).

3.5 Bisfosfonatos intravenosos e metástases ósseas

Apesar dos graves efeitos que provocam, muitas das doenças oncológicas não provocam, por si só, uma reabsorção óssea direta. Alguns estudos demonstram que existem tumores secundários que recrutam células precursoras de osteoclastos na medula, estimulando-as a reabsorver o osso, onde mais tarde irão se instalar células tumorais. A estratégia clínica que é usada hoje é clara. Resumidamente, o pamidronato e o zoledronato diminuem a população de osteoclastos existente,

havendo menor número de células disponíveis para responder aos mecanismos de ativação do tumor. A partir do momento que não há reabsorção, o tumor fica bloqueado e o seu desenvolvimento limitado. Apesar de não serem fármacos anticancerígenos diretos, eles aumentam a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes com metástases ósseas. Atualmente, no câncer como mieloma múltiplo, mama e próstata, os bifosfoantos são utilizados quase como rotina nos protocolos terapêuticos do tratamento oncológico (DAVIES JE - 1998).

3.6 Bisfosfonatos intravenosos e mieloma múltiplo

O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia hematológica maligna, grave e incurável, caracterizada por infiltração da medula óssea por plasmócitos e presença de proteína monoclonal (componente A, G ou M) no sangue ou urina. Esta doença atinge tipicamente pessoas com média de 65 anos e caracteriza-se por dores ósseas, predominantes na região lombar. Estes pacientes sofrem fraturas patológicas, anemia, insuficiência renal, hipercalcemia, infecções recorrentes, dor óssea e osteopenia difusa. O aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos é acompanhado pela diminuição da função dos osteoblastos. Para contrariar estes processos os bisfosfonatos mais utilizados são o pamidronato e o zoledronato. A osteonecrose da maxila ocorre de 6,8% a 12,8% em pacientes com mieloma múltiplo (LACY MQ - 2006).

3.7 Bisfosfonatos intravenosos e câncer de próstata

O carcinoma de próstata metastisa em cerca de 15 a 20% dos casos e cerca de 90% destes tumores avançados desenvolvem metástases ósseas. As metástases ósseas destes tumores são usualmente osteoblásticas com elevada deposição de tecido ósseo. Mas há evidências de, concomitantemente, existirem metástases osteolíticas. Por este motivo, os bisfosfonatos têm lugar no tratamento da metastização óssea destes tumores. O zoledronato revelou-se útil no tratamento desta patologia (OLSON KB - 2005).

3.8 Bisfosfonatos intravenosos e cân cer de mama

BODY JJ – (2006), o câncer de mama é um processo oncológico em que as células sadias da glândula mamária se alteram, transformando-se em células tumorais, as quais se multiplicam descontroladamente, até constituírem o tumor. É a forma mais comum de carcinoma em mulheres ocidentais, afetando uma em cada nove mulheres que atingem os noventa anos. A indicação mais importante do tratamento com bisfosfonatos no câncer da mama é a correção da hipercalcemia maligna decorrente da metástase óssea, como já foi referido. As pacientes se beneficiam da terapêutica com bisfosfonatos, pois em 50% dos casos há controle da dor. A utilização do ácido zoledrônico por via endovenosa, por períodos curtos, é a forma adequada, uma vez que existem efeitos colaterais de osteonecrose da maxila em cerca de 2,5 a 12% das pacientes com câncer de mama, submetidas a este tipo de tratamento.

4 BISFOSFONATOS – FARMACOLOGIA - CARACTRÍSTICAS BIOLÓGICAS E APRESENTAÇÃO.

Quimicamente, são análogos do pirofosfato, compostos por um esqueleto P-C-P (fósforo-carbono-fósforo), conforme mostra a FIG. 02. O nome bisfosfonatos é determinado pelos dois grupos PO3-2 (fosfonato) ligados covalentemente ao carbono. Suas duas cadeias laterais determinam suas propriedades químicas, cinéticas, mecanismo de ação e potência, além de permitir numerosas variações (FLEISCH, 1998).

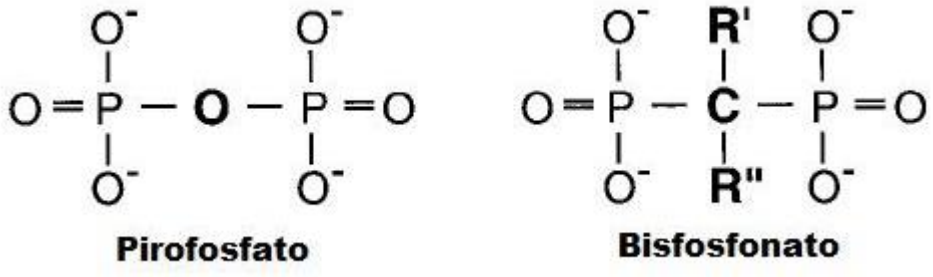


Figura 01: Estrutura química do Pifofosfato e Bisfosfonato. Fonte : FLEISCH, 1998.

FLEISCH et al. (1968), realizaram o primeiro estudo sobre as características biológicas dos BP's, tendo como referência estudos anteriores sobre o pirofosfato inorgânico, descrito como um regulador fisiológico do processo de calcificação e descalcificação óssea. No entanto, o pirofosfato tinha poucas aplicações terapêuticas devido sua rápida degradação metabólica, tanto por via oral quanto parenteral. Sendo assim, tornava-se necessária a descoberta de um análogo com características físico-químicas semelhantes que não sofresse com a ação enzimática.

Segundo FERNANDES et al.(2005), as propriedades físico-químicas dos bisfosfonatos são bem parecidas, enquanto que sua potência anti-reabsortiva varia em grande escala, como mostra a TAB. 01. O grupo R1 ou R' determina a afinidade dos BP's pelo tecido ósseo, enquanto o grupo R2 ou R'' sua potência e atividade farmacológica. Isso explica as diferentes posologias e aplicações clínicas destes medicamentos.

Tabela 1 – Potência antirreabsortiva dos bisfosfonatos em modelos *in vivo.*

Bisfosfonato	R1	R2	Potência
Clodronato	Cl	Cl	~10
Etidronato	OH	CH_3	~1
Pamidronato	OH	(CH2)2NH2	~100
Alendronato	OH	(CH2)2NH2	>100<10000
Ibadronato	OH	(CH2)2N(CH3) (CH2)4CH3	>1000<10000
Risedronato	OH	CH2-3-piridina	>1000<10000
Zoledronato	OH	CH2-imidazol	>10000

Fonte: FERNANDES *et al*.,2005.

Os bisfosfonatos ainda podem ser divididos em dois grupos de acordo com a composição do grupo R'. O primeiro grupo não contém nitrogênio em suas moléculas, sendo os principais representantes o Etidronato e o Clodronato; o segundo grupo, mais recente, contendo nitrogênio e também chamado de Aminobisfosfonatos, é mais potente e possui melhor seletividade. Os mais utilizados são Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Pamidronato e Zoledronato (BARNI et al. 2005 e CAPELARI et al 2010) .

As vias de administração podem ser via oral, sendo seus representantes o Alendronato, Ibandronato, Risedronato e Clodronato, ou intravenosa, sendo os principais o Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato.

Os bisfosfonatos atualmente registrados no Brasil são: Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Pamidronato, Clodronato e Zoledronato. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS, 2013).

A TAB.02 mostra os principais bisfosfonatos indicados para tratamento e prevenção secundária da osteoporose, sua apresentação e posologia, sendo de grande importância o reconhecimento destas drogas no momento da anamnese dos pacientes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - BRASIL, 2013).

Medicamento	Apresentação	Posologia
Alendronato de Sódio		
Fosamax ® (referência)	70 MG COM CT BL AL/PVC OPC X4	70mg/semana
Alendronato de Sódio (genérico)	70 MG COM CT BL AL/PLAS OPC X 10	70MG/semana
Terost ® (similar)	70 MG COM CT BL AL PLAS INC X 4	70mg/semana
Ibandronato de Sódio	------	------
Bonviva ® (referência)	150 MG COM REV CT BL AL/ALX1	150mg/mês
Ibandronato Sódico (genérico)	150 MG COM REV CT BL AL/ALX1	150mg/mês
Osteoban® (similar)	150 MG COM REV CT BL AL/ALX1	150mg/mês
Risidronato Sódico	------	------
Actonel® (referência)	35 MG COM REV BL AL/PVC INC X 4	35mg/semana
Risidronato Sódico (genérico)	35 MG COM REV BL AL PLAS OPC X 4	35mg/semana
Risedross® (similar)	35MG COM VER CT BL AL PLAS OPC X 4	35mg/semana
Pamidronato Dissódico	------	------
Fauldpami® (referência)	6 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML	60mg/3 meses
Ácido Zoledrônico	------	------
Blaztere® (referência) Aclasta® (referência)*	4MG PÓ LIOF INJ IV CT 4 FA VD INC	4 mg/6 meses 5mg/ano

	5 MG/100 ML SOL INJ CT FR PLAS X 100 ML	
Zometa® (referência)	4 MG SOL INJ CT FA PLAS INC X 5 ML	4 mg/6 meses
Ácido Zoledrônico (genérico)*	4 MG SOL INJ IV CT FA AMP PLAS INC X 5ML	4 mg/6 meses

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) – 2013.

5 MECANISMOS DE AÇÃO DOS BISFOSFONATOS

Segundo JUNG. et al. (1973), citado por RODAN e FLEISCH, 1996), os bisfosfonatos, tal como pirofosfato, ligam-se fortemente à superfície óssea, explicando a ação específica no tecido ósseo mineralizado. São depositados onde o osso mineral fica exposto aos fluidos circundantes, justamente onde o osso é formado e reabsorvido e são liberados quando o osso onde estão depositados sofre reabsorção.

Sendo assim, os BP's liberados durante a remodelação óssea podem ser farmacologicamente ativos. Outra característica é que tais compostos são resistentes à hidrólise enzimática, não sendo metabolizados no corpo e excretados inalterados. Certa quantidade de bisfosfonato continua a ser liberada diariamente mesmo depois de 10 anos do inicio do tratamento, o que revela a longevidade da droga em seres humanos (RODAN e FLEISCH, 1996).

Fisiologicamente, o metabolismo ósseo é caracterizado por duas atividades simultâneas: deposição e reabsorção óssea. São dois processos opostos e seu equilíbrio tem como resultado a renovação da microarquitetura óssea. Na deposição óssea, os osteoblastos sintetizam uma matriz que sofre mineralização. Já, a reabsorção óssea é realizada pelos osteoclastos e consiste na dissolução mineral óssea e catabolismo dos componentes da matriz óssea (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde- BRATS, 2013).

Segundo RODAN e FLEISCH (1996), o alvo dos bisfosfonatos são os osteoclastos, sendo as principais células afetadas. As hipóteses de como a reabsorção osteocástica são reduzidas a:

a- Inibição do recrutamento de osteoclastos à superfície óssea;
b- Inibição da atividade dos osteoclastos sobre a superfície do osso;
c- Encurtamento do tempo de vida dos osteoclastos;

ALLEN e BURR (2009) também realizaram um levantamento das possíveis hipóteses da patogênese da osteonecrose dos maxilares associada à bisfosfonatos,

a seguir:

a) Osteclastos são as principais células envolvidas na patogênese da BRONJ;

b) Bisfosfonatos inibem a remodelação óssea mediada pelos osteclastos.

c) A taxa de remodelação dos maxilares é mais elevada do que dos ossos longos, sendo a maxila e mandíbula mais afetadas pelos BP´s;

d) Apesar de ser um evento primariamente do tecido ósseo, sendo o osso o fator central de inicio da BRONJ, o tecido mole parece estar afetado pelos BP´s, interferindo na dificuldade de cicatrização de feridas cirúrgicas ou traumas.

e) Os Bisfosfonatos possivelmente possuem efeito antiangiogênico, levando a alterações vasculares e osteonecrose. Quando há infecção o quadro quase sempre concomitante à BRONJ, sendo que não é um consenso se é um evento primário ou secundário.

f) A BRONJ sofre a influência de alguns co-fatores: com morbidades (diabetes), hábitos(Fumo), intervenções (extrações dentárias) e medicações concomitantes (corticosteroides).

A osteonecrose dos maxilares, antes do surgimento da BRANJ, como exemplo a osteorradionecrose, tinha sua fisiopatologia associada a distúrbios vasculares. Com isso foi levantada a hipótese de que a osteonecrose associada a BP's era também causada por interrupção do suprimento sanguíneo. A principal hipótese é que os Bisfosfonatos possuem propriedades antiangiogênicas. Isso tem sido bem demonstrado em estudos in vitro, porém poucos estudos in vivo comprovam tal propriedade. A hipótese é de que a alteração da angiogênese levaria a um defeito na remodelação óssea e também atraso na cicatrização (ALLEN e BURR 2009). Estilo et al. (2008) relataram o surgimento de osso necrótico exposto na mandíbula, semelhante à BRONJ, de dois pacientes tratados com Bevacizumab®, sem histórico do uso de bisfosfonatos. Trata-se de uma medicação que inibe a angiogênse e a progressão de tumores. Tal fato reforça que a osteonecrose pode ser influenciada pela inibição da angiogenese e que os Bisfosfonatos possivelmente possuem essa propriedade. A ideia de que a eliminação dos osteoclastos é o principal mecanismo de patogênese da BRONJ é reforçada por relatos na literatura de exposições ósseas nos maxilares em indivíduos com condições genéticas que interferem na atividade dos osteoclastos (BATHI e MASUR, 2000; DIMITRAKOPOULOS, MAGAPOULOS e KATAPODI, 2007).

6 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Os bisfosfonatos são usados clinicamente no tratamento da osteoporose, doença de Paget dos ossos, metástase óssea (com ou sem hipercalcemia), mieloma múltiplo e outras condições que levam à fragilidade óssea. Seu uso pode ser **via oral e endovenosa com doses diárias , semanal mensal trimestral semestral e anual**, dependendo da gravidade da neoplasia. Na osteoporose e doença de Paget, o alendronato e o risodronato são os fármacos mais populares. Se eles não apresentaram eficácia ou se o paciente desenvolver problemas no trato digestivo, o pamidronato intravenoso pode ser utilizado. (BARNI et al.; e CAPELARI et al. 2010)

6.1 Bisfosfonatos intravenosos com potência elevada

Têm demonstrado modificar a progressão de metástase em várias formas de câncer, especialmente o de mama. Estudos randômicos em mulheres com esse tipo de câncer que receberam zoledronato tiveram uma redução de 36% de risco recorrente da doença, ou um novo câncer na outra mama, ou ainda metástase óssea em comparação com mulheres que não receberam a terapia. Outros bisfosfonatos, como o medronato (R1 e R2= H) e o oxidronato (R1= H, R2= OH), são misturados com tecnécio (Tc) radioativo e são injetados para imagem óssea e detecção de doença nos ossos. Mais recentemente, os bisfosfonatos têm sido utilizados para reduzir taxas de fraturas em crianças portadoras de osteogênese imperfeita (GNAT M - 2009).

6.2 Bisfosfonatos orais e osteoporose

A osteoporose é uma doença óssea que diminui substancialmente a quantidade de massa óssea, tornando os ossos ocos, finos e de extrema sensibilidade, estando o esqueleto mais sujeito a fraturas. Esta fragilidade óssea faz parte do processo normal de envelhecimento e é mais comum em mulheres do que em homens, numa proporção de 4:1. KARSDAM MA 2006

A doença progride lentamente e raramente apresenta sintomas, podendo passar despercebida, se não forem feitos exames. O aparecimento da osteoporose

está ligado aos níveis hormonais do organismo, principalmente de um hormônio feminino, o estrogênio. Este hormônio ajuda a manter o equilíbrio entre a perda e o ganho da massa óssea. Este hormônio também está presente nos homens, mas em menor quantidade. As mulheres são as mais atingidas pela doença, uma vez que, na menopausa os níveis de estrogênio caem bruscamente; consequentemente, os ossos passam a incorporar menos cálcio, tornando-se mais frágeis. A densidade mineral de cálcio é reduzida de 65 % para 35% quando a osteoporose se instala. O canal medular central do osso torna-se mais largo. Com a progressão da osteoporose, os ossos podem ficar frágeis e quebradiços. O colágeno e os depósitos minerais degradam-se rapidamente e a formação do osso torna-se mais lenta. Com menos colágeno, surgem espaços vazios que enfraquecem o osso. A fisiopatologia primária da osteoporose não é diretamente o metabolismo dos íons cálcio, mas sim a renovação e remodelação óssea. Isto vem enfatizar o envolvimento e a importância dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose. KARSDAL MA - 2006

6.3 ANTIBIOTICOTERAPIA

FERREIRA JÚNIOR *et al.* (2007) concluiu que o risco potencial de pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos pode desenvolver Osteonecrose dos Maxilares requerendo a atenção da classe odontológica, pela morbidade desta patologia. Algumas formas de tratamento têm sido adotadas para a OAB, porém sem resultados satisfatórios. A falta de esclarecimentos acerca desta doença dificulta seu diagnóstico e tratamento. Deve-se chegar a um consenso entre o cirurgião-dentista, o paciente usuário de BFs e o seu médico prescritor, antes do tratamento odontológico ser implementado. Visto que o tratamento com BFs nos casos de neoplasias malignas é imprescindível, onde à classe médica com criteriosa avaliação quanto à prescrição destes fármacos no tratamento da osteoporose e principalmente da osteopenia, uma vez que outras medidas profiláticas e até terapêuticas talvez possam ser utilizadas com o intuito de reverter estas alterações metabólicas. Ainda não existem medidas terapêuticas eficazes no tratamento da OAB. Por este motivo, a prevenção ainda é a melhor opção no enfrentamento desta grave patologia. Os BFS são agrupados de acordo com as marcas comerciais, indicações, dose e via de administração.

7 O USO DE BISFOSFONATOS NA ODONTOLOGIA

O sucesso da osseointegração dos implantes depende tanto de alterações sistêmicas como das condições ósseas em sua estrutura macro e micro. Condições estas que podem comprometer severamente a instalação de implantes orais em diversos casos. Pelo fato de os bisfosfonatos serem uma classe de medicamentos que interagem no remodelamento ósseo, muitos estudos foram realizados com o intuito de aproveitar os efeitos antireabsortivos dessa droga, bem como melhorar o padrão de densidade óssea tanto em áreas periodontais como em áreas perimplantares. O efeito clínico do etidronato em quatro casos de indivíduos do sexo feminino com periodontite crônica. Após tratamento convencional da periodontite crônica, foram administradas 200 mg de etidronato diariamente por um período de duas semanas seguido por um período de 10 semanas ou mais sem a medicação, num período total de tratamento que variou entre dois e três anos. Todos os quatro casos apresentaram diminuição na mobilidade dos dentes afetados, assim como diminuição na profundidade de sondagem. Estes resultados foram mais evidenciados num período de seis a 18 meses após a terapia com etidronato. Os autores concluíram que o etidronato pode ser uma droga promissora efetiva no tratamento da doença periodontal crônica. FERREIRA JÚNIOR *et al.* (2007)

Em 2006, JEFFCOAT avaliou a segurança e a efetividade do uso de bisfosfonatos orais em dois estudos:.

O primeiro estudo duplo controlado teve como objetivo buscar os efeitos do uso oral do alendronato de sódio na perda óssea alveolar em pacientes com doença periodontal. Um total de 335 pacientes foi dividido em um grupo tratado com alendronato de sódio (grupo teste) e um com placebo (grupo controle). A dose utilizada foi 70mg semanal. Todos os pacientes receberam previamente tratamento periodontal não-cirúrgico e foram examinados antes da randomização e a cada três meses durante dois anos. O principal ponto considerado como medida de segurança foi a ausência de osteonecrose. Infecção e perda óssea progressiva também foram consideradas. A eficácia do alendronato de sódio foi verificada através da alteração do nível ósseo alveolar. Após dois anos, um ganho significativo de altura óssea foi

observado no grupo tratado com alendronato de sódio nos pacientes com baixa densidade mineral óssea. Já no grupo com densidade mineral óssea normal não houve diferença. Não foram observados casos de osteonecrose após o término do período do estudo. O estudo indica ser seguro o uso oral da dose semanal de 70 mg de alendronato de sódio.

O segundo estudo também controlado, comparou as taxas de sucesso de implantes dentais em pacientes que receberam bisfosfonatos orais (grupo-teste) durante uma média de três anos e os pacientes que não receberam (grupo-controle).

Todos os pacientes eram mulheres pós-menopausa com índices de densidade mineral óssea indicativo de osteoporose. Após a cirurgia de colocação dos implantes os pacientes foram examinados durante três anos. Sucesso foi definido como ausência de mobilidade, infecção, dor e osteonecrose e perda óssea menor que 2 mm ao redor do implante. Os resultados revelaram 100% de sucesso nos implantes colocados nos pacientes que usaram bisfosfonatos e 99,2% no grupo que não recebeu bisfosfonato. Não houve diferença significativa entre os dois grupos. O estudo indica que a terapia oral com bisfosfonatos não está associada à falha de implantes dentais.

Em um estudo retrospectivo pesquisou-se sobre tratamento com bisfosfonatos e o risco de falhas na instalação de implantes e enxertos ósseos. Cento e um implantes foram instalados em 42 pacientes que estavam sob tratamento com bisfosfonatos antes dos procedimentos cirúrgicos odontológicos. O tempo de tratamento com bisfosfonatos variou de seis meses de uso a 11 anos, sendo tomados até o momento presente. Desses pacientes, 95% eram do sexo feminino, 30 desses pacientes receberam também enxertos ósseos, 34 pacientes utilizaram alendronato, seis risedronato, dois ibandronato. Requisitos para perda de implante, sangramento e profundidade de sondagem e altura da crista óssea foram 26 examinados, bem como indícios de ONMAB. Resultados: cinco implantes falharam, dando uma taxa de sucesso de 95%, o que é comparável ao normal taxa de sucesso de 96,5% pelo mesmo operador. Nenhum paciente apresentou sinais de osteonecrose da mandíbula. Conclusão: os pacientes que tomam bisfosfonatos por via oral não apresentaram maior risco de insucesso para implantes e enxertos

ósseos do que os outros pacientes.

FUGAZZOTO - 2007 avaliou a cicatrização no primeiro e segundo ano após a instalação dos implantes colocados em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos orais com ou sem extração concomitante. Entre janeiro e dezembro de 2005, 61 mulheres que faziam uso de alendronato ou risedronato (70 mg ou 35 mg/semana) tiveram a instalação de 43 implantes imediatamente após extração ou em áreas edêntulas. Da sexta semana até o sexto mês pós-operatório, radiografias foram feitas e os implantes foram avaliados pela mobilidade e características clínicas de sucesso de osseointegração, segundo ALBRECKTSSON - 1989. Como resultado observou-se que 54% dos pacientes faziam uso dos bisfosfonatos com uma média de tempo de uso de 3,3 anos. E apenas um paciente apresentou exposição óssea seguida da exodontia e instalação do implante com sinais e sintomas já na primeira semana pós-operatório. Todos os outros implantes estavam estáveis. Após o primeiro e o segundo ano todos os implantes estavam com função e próteses estáveis.

ALTUNTAL e GUVENER – 2004, avaliaram o efeito inibitório da reabsorção óssea pós-extração dentária em ratos Wistar com o uso de alendronato administrado subcutaneamente pós-extração numa concentração de 0,25 mg/kg/dia. Os níveis de fosfatase alcalina foram utilizados como marcadores da atividade osteoblástica. Histopatologicamente avaliou-se os números de osteoclastos, osteoblastos, canais de havers, número e tamanho de lacunas reabsortivas e formação osteóide. A espessura da parede vestíbulo-lingual foi medida e observou-se que nos ratos tratados com alendronato a redução dessa parede foi significativamente menor do que no grupo tratado com solução salina, bem como níveis de excreção de cálcio diminuído e a supressão pronunciada do número de osteoclastos. Nesse grupo percebeu-se também que os níveis de fosfatase alcalina diminuíram tanto em duas como em quatro semanas pós-extração.

A diminuição dos níveis de fosfatase alcalina revela uma diminuição acentuada da remodelação óssea nos grupos tratados com alendronato. A administração sistêmica de alendronato preveniu a perda óssea na parede vestibular em 95% e da parede lingual 98%, medida altamente significante.

MERAW SJ e REEVE CM – 1999, em uma pesquisa realizada, observou o osso periférico após cirurgia de instalação de implantes revestidos com Alendronato de sódio com o objetivo de avaliar o efeito da droga na regeneração óssea. Foram selecionados implantes revestidos por hidroxiapatita e implantes maquinados, e cada um dos grupos foi dividido para a comparação, com e sem o uso do Alendronato de sódio. Na ocasião, 48 implantes foram colocados imediatamente após extrações dentárias de pré-molares em cães de caça. Os resultados indicaram que o Alendronato promoveu uma taxa de formação óssea maior e mais rápida.

8 BISFOSFONATOS E IMPLANTODONTIA

CHAVES NETTO et al. (2007) afirmaram que o uso de implantes dentais é dificilmente contra-indicado por uma doença sistêmica prévia. Dentre as contraindicações absolutas as seguintes condições são citadas: presença de infecção, paciente sistemicamente comprometido, não existência de osso viável na região de instalação dos implantes. Porém, existe um grupo de pacientes, os que fazem uso crônico de BFs, que poderão apresentar complicação quando submetidos à terapia por implantes dentais, dentre as complicações, foi relatado a exposição de tecido ósseo necrótico, após a reabilitação por meio de implantes com protocolo inferior, um ano após o término do tratamento.

JAVED & ALMAS (2010) em um estudo de revisão de literatura sobre a osteointegração em pacientes que faziam uso de BFs, afirmaram que embora os BFS seja importantes drogas utilizadas para tratamento de transtornos metabólicos e patogenias oncológicas envolvendo o sistema esquelético, a osteonecrose dos maxilares é uma complicação frequentemente encontrada em pacientes que fazem uso desta droga oral ou endovenosa. Entretanto, concluíram que os implantes podem osteointegrar em pacientes que utilizam BFs.

WUTZL et al. (2012) avaliaram 58 (cinqüenta e oito) pacientes que faziam uso de BFs, devido a osteoporose, ao mieloma múltiplo ou câncer (tumores sólidos). A avaliação foi realizada por 6 meses após a cirurgia para a colocação de implante dental. Vinte e quatro pacientes (58,5%) tiveram a mucosa intacta após o tratamento cirúrgico, sendo que os procedimentos de manutenção da saúde bucal e a doença subjacente influenciaram no resultado da cirurgia. Os pacientes com osteoporose e com mieloma múltiplo tiveram melhor resultado da cirurgia do que aqueles com câncer. A descontinuidade do uso de BFs melhorou os resultados das cirurgias. A descontinuidade da terapia com BFs favoreceu o resultado cirúrgico não propiciando a osteonecrose da maxila e mandíbula.

9 SEGURANÇA DOS BISFOSFONATOS: RISCOS E BENEFÍCIOS

Segundo AGRILLO et al. (2012) e Mc CLUNG et al. (2013), os bisfosfonatos realizam importante papel no tratamento de patologias ósseas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Os principais benefícios são a redução da metástase óssea, prevenção de fraturas patológicas e diminuição da dor óssea.

Diversos efeitos indesejados relacionados ao seu uso têm sido relatados na literatura. A Osteonecrose dos Maxilares é uma complicação severa que pode acarretar grande morbidade aos indivíduos afetados. Um número crescente de casos têm sido relatados na literatura, demonstrando a preocupação da comunidade cientifica e dos profissionais de saúde com a sua abordagem, prevenção e tratamento (MARX, 2003; RUGGIERO et al.,2004; ELAD et al.,2006 ; LAZAROVICI et al. 2009; VESCOVI et al.,2011 e AGRILLO et al., 2012).

Em decorrência ao aumento do número dos efeitos indesejados, OROZCO e MAALOUF (2012), realizaram um estudo que discute a segurança do uso de Bisfosfonatos. Além da osteonecrose dos maxilares, o estudo pontua:

a. **Fraturas atípicas do fêmur**: publicações recentes apontam um aumento do seu número em pacientes que fazem uso prolongado de bisfosfonatos, desde o inicio do seu uso em 1996 nos Estados Unidos. Apesar de não ser um fator causal comprovado, uma forte associação é notada:
b. **Efeitos adversos no trato gastrointestinal alto:** pode ocasionar intolerância de alguns pacientes ao uso via oral dos bisfosfonatos, com desenvolvimento de Esofagite. A frequência do sintoma reduz de semanal para mensal e mudança da via de administração para EV são alternativas para diminuir estes danos.
c. **Câncer de esôfago:** pacientes em uso de bisfosfonato via oral, que desenvolveram está condição.
d. **Fibrilação Atrial:** especula-se em alguns trabalhos, porém sem evidencias científicas sólidas, sobre a correlação do uso de bisfosfonatos com essa alteração cardiovascular.
e. **Reação de fase aguda:** grande parte dos pacientes apresentam reações

agudas transitórias após a infusão de bisfosfonatos endovenosos, com sintomas como febre, calafrios, dor músculo-esquelética difusa, náuseas, fadiga e dor de cabeça.

f. **Sintomas oculares:** patologias relacionadas descritas incluem conjuntivite (hiperemia conjuntival) e episclerite (leve irritação, fotofobia, eritema em vasos episclerais) a anomalias mais graves, como a esclerite (dor severa, sensibilidade orbital, eritema na esclera) e uveíte anterior (dor ocular, fotofobia e visão borrada).
g. **Dores musculoesqueléticas severas:** sintomas como dores difusas nos ossos, articulações e/ou músculos também já foram notificados em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos.
h. **Insuficiência renal:** administração de altas doses de bisfosfonatos induz o aumento dos níveis séricos de creatinina como complicação renal.
i. **Hipocalcemia:** o uso de bisfosfonatos pode provocar a diminuição dos níveis séricos de cálcio, devido ao fato de tais drogas interferirem no seu mecanismo compensatório natural.

Dentre estas complicações, a fratura atípica de fêmur tem sido bem relatada na literatura. O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde- BRATS (2013) avaliou a eficácia e segurança do uso dos Bisfosfonatos por longo prazo quando indicados para o tratamento da osteoporose, na redução do risco de fraturas, sobretudo do fêmur e da coluna. Neste trabalho são apontados estudos que associam o uso em longo prazo de bisfosfonatos e a ocorrência de fraturas atípicas do fêmur. Apesar de incidência baixa, quando comparadas a fraturas associadas à osteoporose naturalmente, aponta a necessidade da cautela na indicação da terapia com tais medicamentos.

Dados clínicos foram realizados para determinar as implicações do uso dos bisfosfonatos em pacientes idosos com câncer. Comparou-se a eficácia e segurança destas drogas e melhora na qualidade de vida destes pacientes. Além de efeitos colaterais como febre, náuseas, diarreia e toxicidade renal, a osteonecrose dos maxilares também foi citada como uma séria complicação (GRIDELLI, 2007).

10 FATORES DE RISCO

KHOSLA et al. (2007), na Força Tarefa da American Society of Bone and Mineral Research, um grupo multidisciplinar de especialistas revisou todos os dados publicados pertinentes sobre a BRONJ. Este trabalho identificou os fatores de risco para o seu desenvolvimento, que incluem: história de exposição à bisfosfonatos, sua via de administração e tempo de uso, idade, gênero, condições médicas (comorbidades, malignidade), medicações concomitantes (estrogênio, corticóides), e fatores de risco locais, como higiene dental deficiente, trauma e doença periodontal.

RUGGIERO *et a.l* (2006) afirmaram que o tipo de bisfosfonatos e via de administração influenciam no desenvolvimento da BRONJ. Os Bp's intravenosos mais potentes, sobretudo o Zolendronato e Pamidronato, aparecem como principal associação à osteonecrose. Esse dado é confirmado por vários trabalhos na literatura (RUGGIERO et al.2004; MARX et al.2005; ELAD et al. 2006; MAVROKOKKI et al.2007; ABU-ID et al.2008; LAZAROVICI et al.2009; ALMASAN et al.2011; VESCOVI et al.2011; AGRILLO et al.2012).

A mandíbula é mais afetada do que a maxila, sobretudo na região posterior (RUGGIERO et al.2004; MARX et al.2005; ELAD et al. 2006; MAVROKOKKI et al.2007; ABU-ID et al.2008; LAZAROVICI et al.2009; ALMASAN et al.2011; VESCOVI et al.2011; AGRILLO et al.2012). Segundo RUGGIERO et al. (2006) e MIGLIORATI et al. (2005) a osteonecrose por bisfosfonatos acomete predominantemente os maxilares devido a algumas características peculiares: os BP's se depositam preferencialmente em ossos com taxas altas de turnover ósseo, como é o caso da mandíbula e maxila; os maxilares sofrem diariamente microdanos estruturais que não são reparados, pois estão expostos a eventos como traumas e exodontias, além do próprio esforço mastigatório.

Outros fatores importantes no desenvolvimento da BRONJ parecem ser a presença de fatores de risco locais e histórico de procedimentos dentoalveolares previamente ao surgimento da osteonecrose. Segundo Ruggiero et al. (2009), defeitos anatômicos locais, tais como tórus lingual ou palatino, linha milohiódea e

áreas com mucosa sobrejacentes a proeminências ósseas representam alguns desses fatores locais. Apesar de vários casos que se desenvolvem espontaneamente, condições de saúde bucal como periodontite e próteses desadaptadas são apontadas como fatores de risco da doença. Além disso, procedimentos cirúrgicos, sobretudo exodontias, também estão relacionados ao surgimento das BRONJ.

11 OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS - DIAGNÓSTICO, SINAIS E SINTOMAS

A Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de bisfosfonatos como uma área de osso exposto na região maxilo-facial que não cicatriza num intervalo de 8 semanas, em um indivíduo sendo tratado ou sido exposto a um bisfosfonato, sem histórico de radioterapia na região craniofacial, foi diagnosticado num estudo realizado por Khosila et al.(2007), numa força tarefa da American Society of Bone and Mineral Research.. Os principais sinais e sintomas do quadro são dor intensa, edema, parestesia, infecção, ulceração dos tecidos moles, além de alterações radiográficas. AAOMS Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo Faciais (2007) preconizou que os indivíduos que fazem **uso dos BFs orais** a menos de três anos e não apresentam fatores de risco, **não necessitam** de qualquer alteração ou demora no planejamento de um procedimento cirúrgico oral. No entanto é sugerida a confecção de um termo de consentimento informado que esclareça o possível risco de manifestação da OAB. Os pacientes que fazem uso de BFs orais a mais de três anos ou associam seu uso com corticosteróides, necessitam interromper a administração dos BFs pelo menos três meses antes do procedimento cirúrgico, só devendo retomar o uso após completa cicatrização dos tecidos ósseos envolvidos. A confecção de um termo de consentimento que esclareça os possíveis riscos também é prudente KHOSLA et al (2007).

Com o intuito de direcionar a abordagem dada aos indivíduos com OAB, a AAOMS em 2007, propôs o uso da seguinte classificação:

a) Pacientes de Risco: fazem uso de BFs, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea;

b) Pacientes com OAB:

Estágio 1: Osteonecrose com exposição, assintomático sem sinais de inflamação e infecção dos tecidos moles adjacentes;

Estágio 2: Osteonecrose com exposição, em pacientes com sinais clínicos de infecção e inflamação, nos tecidos moles adjacentes;

Estágio 3: Osteonecrose com exposição óssea infecção e inflamação com difícil solução com antibiótico oral ou intravenosa. Presença de fístula cutânea extra-oral estendendo-se para cortical externa e ou uma fratura patológica.

11.1 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

Na avaliação clínica radiográfica de um paciente com BRONJ, com os exames complementares para o diagnóstico e monitoramento da progressão da doença, com características não específicas e encontradas em outras condições, tais como a osteomielite, osteorradionecroses e metástases de neoplasia maligna. As principais características são osteólise, esclerose óssea e fracasso de remodelação pós-cirúrgica (ARCE et al. 2009).

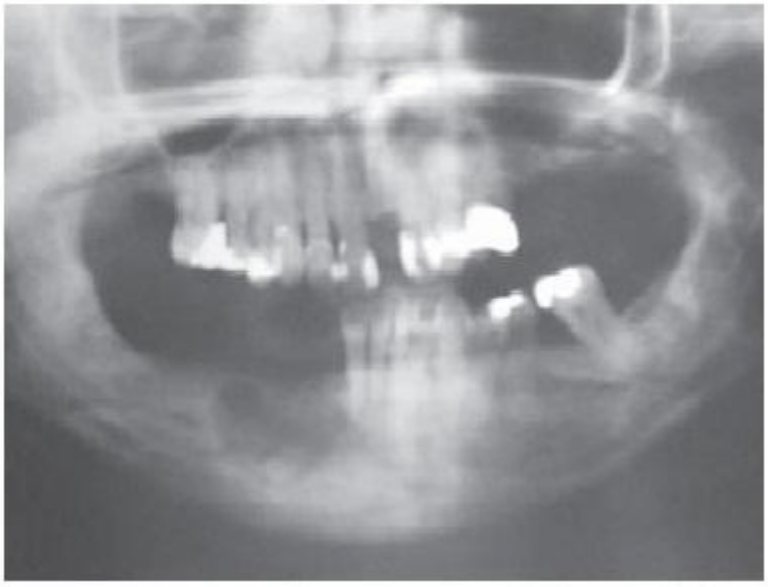


Figura 1. Radiografia Panorâmica da Mandíbula

Radiografia panorâmica de paciente recebendo Pamidronato submetido à exodontias em região posterior de mandíbula lado direito, evidenciando a não cicatrização da área. Fonte: RUGGIERO *et al*. 2004.

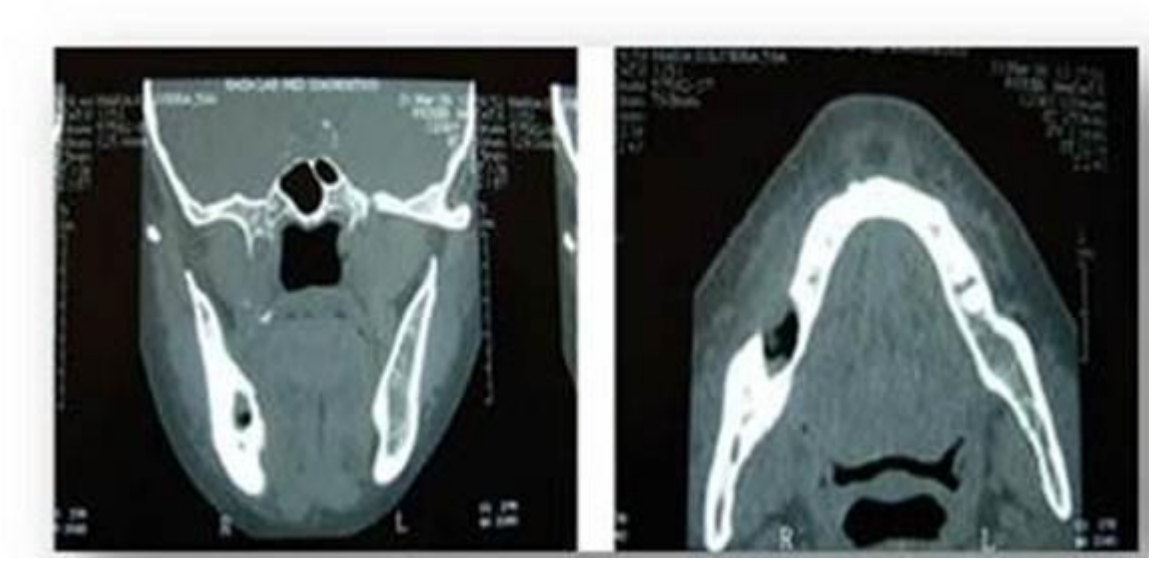


Figura 2. Tomografia Computadorizada (corte axial) de mandíbula afetada por BRONJ mostrando áreas de destruição e sequestro ósseo. Fonte: RUGGIERO *et al*. 2004.

11.2 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Microscopicamente, a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos consiste em osso necrótico com restos bacterianos associados e tecido de granulação (RUGGIERO et al. 2004; ELAD et al. 2006). Actinomyces foi o microorganismo identificado no exame histopatológico na maioria dos casos apresentados na literatura (RUGGIERO et al. 2004; LAZAROVICI et al. 2009). No entanto, o papel real deste patógeno na patogênese da BRONJ, não está bem esclarecido. As FIG. 3 e 4 mostram cortes histológicos de osso necrótico de casos de BRONJ, com a presença de colônias de Actinomyces (MARX et al. 2005 e MARX, CILLO e ULLOA,2007).

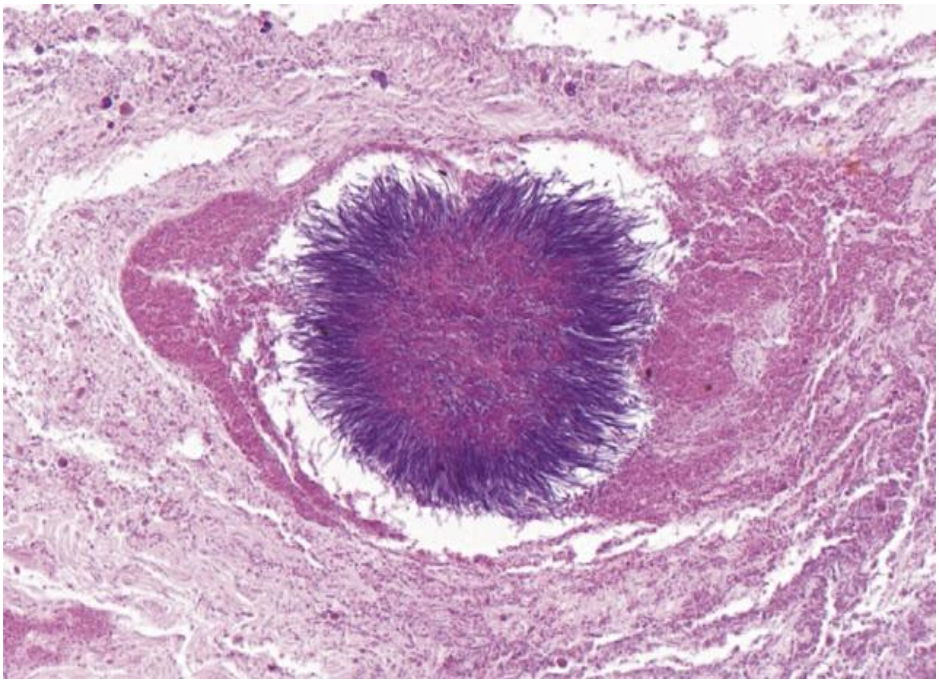


FIGURA 3 – Colônia de Actinomyces e osso necrótico obtida de paciente com BRONJ por bisfosfonato oral. (Coloração Hematoxilina e Eosina). Fonte: MARX, CILLO e ULLOA, 2007.

11.3. EXAME HISTOPATOLÓGICO

Histologicamente, a osteonecrose caracteriza-se pela presença de um extenso infiltrado inflamatório, típico de uma reação tecidual a uma inflamação/infecção. O osso necrótico normalmente está relacionado a contaminação com Actinomyces sp., não mostrando sinais de malignidade. Nas fases iniciais de osteonecrose não se detectam manifestações radiográficas, porém em uma fase mais avançada, a osteonecrose é possível ser identificada radiograficamente. Quando a osteonecrose está instalada pode ser observada uma área osteolítica mal definida com destruição da cortical e perda da trabeculação esponjosa e densidade óssea (imagem típica de osteomielite). A osteonecrose menos avançada ou restrita a pequenas áreas de exposição óssea (< 1 cm) podem ser indetectáveis em radiografias panorâmicas, mas em tomografias computadorizadas já se pode averiguar os sinais de destruição óssea decorrentes deste processo. (RUGGIERO et al. 2004; ELAD et al. 2006)

Em resumo, o diagnóstico da osteonecrose é baseado na história dentária e médica de cada paciente, assim como na observação de sinais e sintomas clínicos

deste processo patológico. Quando há suspeita de osteonecrose, exames auxiliares de diagnóstico devem ser solicitados, como referido anteriormente, para exclusão de outras patologias, como tumores e metástases. Os mais utilizados são radiografias panorâmicas e periapicais, bem como tomografias computadorizadas, onde são observadas áreas osteolíticas. A biópsia deve ser realizada se houver suspeita de doença metastática e parte do material pode também ser enviado para cultura de microrganismos, na tentativa de identificar os patógenos secundários, sejam bacterianos ou fúngicos. Para o estabelecimento do diagnóstico de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos é necessário que seja afastada a possibilidade de osteoradionecrose (necrose associada à radioterapia na região da cabeça e pescoço). (RUGGIERO et al. 2004; LAZAROVICI et al. 2009)

11.4 EXAMES LABORATORIAIS

Além de todos os exames laboratoriais necessários para a terapia por meio de implantes dentais, a avaliação do risco da osteonecrose, se faz necessária. O exame de densitometria óssea, que é um método padrão para avaliação da osteoporose, não é efetivo para o diagnóstico da ONJ, porque a diferença entre a precisão do exame (1%) e a taxa geral anual média da perda óssea pós-menopausa (1,2%) é tão pequena que requer a espera de um ano ou mais antes da densitometria poder confirmar as mudanças na densidade óssea. O doseamento de marcadores químicos tanto da urina quanto do sangue é um indicador muito mais sensível e rápido de mudanças na reabsorção óssea. Durante a reabsorção óssea, o colágeno dominante tipo I é degradado, liberando o telopeptídeo C-terminal conhecido como CTX ou CrossLaps (Elecsys Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Em pacientes com turnover ósseo aumentado, os níveis de CTX são altos. Já quando o turnover ósseo é diminuído por um bisfosfonato, o CTX é baixo; estes efeitos são observados durante as primeiras semanas da terapia com este medicamento. É recomendado que os níveis de CTX sejam determinados como linha base antes do início do tratamento com bisfosfonato para osteoporose. O nível decrescerá aproximadamente 60% no intervalo de seis semanas, tratando-se de dosagens convencionais do medicamento. Isso pode ser utilizado como monitoramento durante o tratamento. O uso do teste CTX como indicador de risco da ONJ foi primeiramente sugerido por Marx (55), em 2007. Ele reportou que valores

menores que 100 pg/mL representavam um grande risco de ONJ; 100 a 150 pg/mL, risco moderado; e maior que 150 pg/mL, risco mínimo ou nulo. Em estudo recente (46), 348 pacientes foram investigados quanto aos níveis de CTX. Desta investigação, os autores concluíram que o teste de CTX não prevê o desenvolvimento da ONJ para um paciente específico, mas identifica aqueles que estão em uma “zona de risco”, que corresponde a um valor menor que 150 a 200 pg/mL. Os autores também recomendaram que estes exames fossem realizados em outros centros com populações maiores de pacientes que estejam fazendo uso de bisfosfonatos orais e intravenosos. Vale citar que nesse estudo a maioria das pacientes (215) eram mulheres com osteoporose, média de 71 anos (+/- 16 anos) e fazendo uso de bisfosfonatos orais, em longo prazo. Como controle, foram examinadas 113 pessoas. (KURCHUR et al. 2009)

Laboratórios que realizam este exame sugerem os seguintes valores de referência, e são determinados pelo método de Eletroquimioluminescência:
Homem: de 30 a 50 anos: 0,016 a 0,584 ng/mL (16 a 584 pg/mL)
De 50 a 70 anos: inferior a 0,704 ng/mL (704 pg/mL)
Acima de 70 anos: inferior a 0,854 ng/mL (854 pg/mL)
Mulher: pré-menopausa: 0,025 a 0,573 ng/mL (25 a 573 pg/mL)
Pós-menopausa: 0,104 a 1,008 ng/mL (104 a 1008 pg/mL)
Sinônimos: C-Telopeptídeo, PDCO, Crossplas, Interligadores C terminais, CTX.

12 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Por tratar-se de uma condição relativamente nova, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências. Os tratamentos instituídos variam de acordo com a experiência e resultados de cada profissional ou instituição. Formulou-se uma recomendação da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) sobre as estratégias de tratamento da BRONJ de acordo com o estágio da doença. (RUGGIERO et al. 2009)

O tratamento conservador é baseado na não intervenção cirúrgica e tratamento medicamentoso com protocolos de antibioticoterapia e uso de colutórios a base de Gluconato de Clorexidina 0,12%. Para Marx et al. (2005), procedimentos cirúrgicos com remoção do osso podem enfraquecer ainda mais a estrutura óssea. Além disso, todo o osso está afetado e não há uma margem entre osso sadio e doente. Portanto, a não ser arredondamento de projeções ósseas que traumatizem os tecidos moles, cirurgia de debridamento não é recomendada. Tais procedimentos podem ser utilizados em casos refratários e sintomas contínuos. Elad et al. (2006) também obtiveram melhores resultados com tratamento conservador e Lazarovici et al. (2009) modificaram sua modalidade de tratamento de cirúrgico para conservador devido a melhores resultados. O tratamento cirúrgico é dividido em procedimentos cirúrgicos menores (debridamento, acerto ósseo, sequestrectomia) e cirurgias radicais (ressecções em bloco). Ruggiero et al.(2004) trataram quase que a totalidade dos seus pacientes com cirurgia: dos 63 (sessenta e três) casos, foram um total de 45 sequestrectomias, 16 cirurgias para ressecção segmentar e apenas 02 abordagens conservadoras. Abu-Id et al. (2008), em 78 pacientes com BRONJ, onze receberam tratamento conservador , 47 cirurgias menores e 22 casos com intervenção cirúrgica radical para ressecção e instalação de placas de reconstrução em titânio. Uma taxa de sucesso de 55,1% foi alcançada nestes pacientes, que optaram por tratamentos cirúrgicos. (MAVROKOKKI et al. 2007 ; ALMASAN et al 20011 e AGRILO et al. 2012).

13 DISCUSSÃO

Os Bisfosfonatos são agentes inibidores da ação osteoclástica, com capacidade de alterar o processo de reabsorção óssea. Sua utilização inclui a inibição da reabsorção óssea associada à osteoporose e a hipercalcemia associada à disseminação óssea de neoplasias malignas (especialmente mieloma múltiplo e cânceres metastáticos para o osso) e a doença de Paget (Greenberg, 2004; Pavlakis, Stockler, 2005; Seeman, Delmas, 2006). Os BFs são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico e apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato (PO3) ligados covalentemente a um carbono central (FLEISCH, 2002; BRAUN, LOCANO, 2005; WANG et al., 2007; SCARPA et al., 2010).

Devido à dinâmica do tecido ósseo, este é continuamente reabsorvido pela atividade osteoclástica e substituído pela atividade osteoblástica, ambas reguladas por fatores sistêmicos e locais (Piotrowski, Gillette, Hancock, 2001; Castro et al., 2004). Em alguns casos de pacientes que fazem uso de BFs, o osso é incapaz de responder a essa necessidade de reparação e remodelação, devido à hipovascularização, o que resultará em necrose. A OAB resulta de uma complexa interação entre metabolismo ósseo, trauma local, necessidade aumentada de reparação óssea e hipovascularização (YONG, KHAN, 2002; MIGLIORATI et al., 2006; ARANTES, SILVA, LAZARETTI-CASTRO, 2010).

Os BFs apresentam dosagens e potências variadas, diretamente proporcionais ao risco de Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos (OAB). Os BFs quando administrados por via oral podem causar reações adversas como náuseas, vômitos, diarrérias, esofagite com possível aparecimento de úlceras esofágicas, além de dores ósseas, musculares, articulares e reações alérgicas (Campos et al. 2003). Já, a administração por via parenteral parece estar associada a um expressivo número de casos de Osteonecrose dos Maxilares (Ezra, Golomg, 2000; Migliorati et al., 2006), entretanto, Woo et al. (2005) acredita que a osteonecrose pode ocorrer mesmo nos pacientes que são tratados com BFs oral (osteoporose) e em pacientes saudáveis, porém, Rang et al. (2004) e Reid (2009) acreditam que os efeitos adversos do BFs são dose dependente.

As causas da OAB ainda não estão claras, porém as ações antiosteoclásticas e antiangiogênicas dos BFs são dadas como determinantes no aparecimento da doença. A predileção pelos maxilares também não está totalmente elucidada, mas há fortes indícios de que a microbiota oral, juntamente com o estresse mecânico a que são submetidos os ossos maxilares fazem com que micro-danos fisiológicos ocorram na cavidade oral (MIGLIORATI, 2003; RUGGIERO et al., 2004; THRONDSON, HEALY, ZWICKEY, 2005; MIGLIORATI et al., 2006).

Consultas preventivas têm sido recomendadas previamente ao tratamento com bisfosfonatos, com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. Um criterioso exame extra e intra-bucal deve ser realizado acompanhado de exame radiográfico completo. O paciente deverá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios. Extrações dentárias estratégicas, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória das próteses dentárias são necessárias para evitar possíveis complicações (ADRAC, 2005). Cabe ao cirurgião-dentista a realização de anamneses criteriosas e investigativas quanto ao uso de bisfosfonatos por seus pacientes. Os pacientes que estiverem fazendo uso destas drogas deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes (WOO, HELLSTEIN, KALMAR, 2006; FERREIRA JÚNIOR et al., 2007; RUGGIERO et al., 2006).

Com o intuito de diminuir os riscos de manifestação da OAB, procedimentos cirúrgicos em pacientes que utilizam BFs devem ser evitados. Pacientes usuários de BFs há mais de três anos ou que fazem uso de corticosteróides concomitantemente, caso necessitem de intervenção cirúrgico-odontológica devem interromper o uso de BFs com três meses de antecedência e só retomá-lo após completa cicatrização da ferida cirúrgica (AAOMS, 2007).

O tratamento odontológico em pacientes com OAB deve ser feito de forma mais atraumática possível, evitando as exodontias. As infecções odontogênicas devem ser tratadas agressivamente com antibiótico terapia sistêmica, descontinuação do uso dos BFs por 6 a 8 meses, desde que com consentimento médico, uma vez que a interrupção do tratamento com a droga tem provocado melhora no quadro clínico (Drewe et al., 2003; Gegler et al.,2006).

A história clínica mais freqüente associada a OAB é a ausência de cicatrização dos tecidos duros e 32 moles após extrações dentárias. O trauma provocado por dispositivos protéticos foi igualmente implicado quando do início deste processo patológico (MIGLIORATI et al., 2006).

Os bisfosfonatos estão altamente concentrados nos maxilares (cerca de 50% da dose administrada acumula-se em locais de mineralização óssea), pois possui uma maior vascularização e maior atividade celular que outros ossos, devido a sua atividade diária e presença de dentes, necessitando de remodelações constantes ao redor do ligamento periodontal, portanto intervenções traumáticas e que possam gerar infecção estão contraindicadas (Rang et al., 2004; Migliorati et al., 2006; Chaves Netto et al., 2007; AAOMS, 2007), entretanto Javel, Almas (2010) afirmaram que implantes podem osteointegrar em pacientes que estão utilizando BFs e Wutzl et al. (2012) concluíram que a descontinuidade da terapia com BFs favoreceu o resultado cirúrgico.

O exame de densitometria óssea, que é um método padrão para avaliação da osteoporose, não é efetivo para o diagnóstico da ONJ, porque a diferença entre a precisão do exame (1%) e a taxa geral anual média da perda óssea pós-menopausa (1,2%) é tão pequena que requere a espera de um ano ou mais antes da densitometria poder confirmar as mudanças na densidade óssea, a Eletroquimioluminescência seria a alternativa mais indicada para se verificar os valores de referência do CTX (KUNCHUR et al., 2009).

Pacientes que fazem terapia com BFs podem receber tratamento odontológico de rotina, realização de raspagem e profilaxia não traumáticas, com cuidados redobrados para tecido mole e controle rigoroso da placa bacteriana. Entretanto, o risco de desenvolvimento OAB após exodontias, colocação de implantes e procedimentos cirúrgicos periodontais, em pacientes que fazem uso de BFs oral é desconhecido . Novas investigações a respeito do mecanismo de ação e da relação da terapia com BFs oral ou intravenoso por longo prazo deverão ser feitas a fim de esclarecer de forma mais contundente e segura a aplicação de técnicas odontológicas sem o risco de OAB. (MIGLIORATI et al. 2006)

14 CONCLUSÕES

A osteoporose é induzida pela deficiência de estrógeno. Por ser uma doença sistêmica do metabolismo ósseo, pode ser um fator prejudicial para o processo de osseointegração. Este processo patológico poderia ainda resultar em um osso alveolar de qualidade pobre (osso tipo IV), que apresenta grande risco para o sucesso de implantes dentais. Empregando alendronato em mulheres pós-menopausa, durante um período de três anos, mostrou um aumento da densidade mineral óssea de 8,8% na coluna lombar e 5,9% no colo do fêmur, impedindo a perda na densidade dos ossos do anti-braço. (LIBERMAN et al.2012)

A frequência aumentada de pacientes osteoporóticos fazendo uso de bisfosfonatos com necessidades de reabilitação oral com implantes dentais requer uma compreensão maior pela comunidade odontológica de como esta droga, em específico, os bisfosfonatos, afetam o ósseo, e a integração dos implantes dentais.(DREWE et. al.2013)

Em geral, o processo curativo parece acontecer desimpedido, mas prolongado. Uma compreensão clara do metabolismo ósseo bem como a farmacologia dos bisfosfonatos é necessária para se tomar decisões de tratamentos com implantes orais. (FERNANDES et. al. 2005)

Atualmente, muito se tem pesquisado sobre substâncias que possam aumentar o contato osso e o implante, melhorando assim a ósseo integração, tanto na superfície do implante quanto na modulação da reparação óssea. O alendronato, que é uma medicação utilizada por via sistêmica no tratamento da osteoporose, aumenta o volume ósseo pela supressão de osteclastos. Atentos à atividade de modulação da reparação óssea desse medicamento, muitos pesquisadores realizaram trabalhos associando-o a uma maior qualidade de ósseo integração. FERNANDES et. al. 2005

O alendronato, na implantodontia tem sido aplicado de forma sistêmica, ou na forma de aplicação local. Grande parte dos trabalhos demonstrou haver maior e

mais rápida formação óssea quando se associa esse medicamento (sistêmico ou local) aos implantes dentais, não apresentando qualquer efeito prejudicial sobre a ósseo integração. Da mesma forma, o alendronato pode auxiliar na reparação de perdas ósseas periodontais ou peri implantares.(JEFFCOAT 2006)

A despeito das interações benéficas dos bisfosfonatos sobre o metabolismo ósseo, dúvidas ainda permanecem sobre o fato de se compreender o papel da reabsorção óssea necessária e fisiológica dentro do processo de remodelamento ósseo. Esse processo é importante para a remoção de micro-danos do osso danificado e velho para a sua substituição por um tecido novo. (RUGGIERO et. al. 2009)

FUGAZZOTO et al., em 2007, salientaram que os bisfosfonatos apresentam um potencial supressor do turnover ósseo, inibindo a angiogênese, e produzindo hipermineralização óssea, prejudicando assim as propriedades reparativas do osso. Isso mostra que existem riscos associados ao desempenho dos procedimentos cirúrgicos orais, particularmente implante e colocação de enxerto ósseo em pacientes que estão a tomar bisfosfonatos, principalmente pelo fato da possibilidade do aparecimento da ONMAB.

A ONMAB é uma importante complicação oral associada ao uso dos BFs que, apesar de ter sido descrita recentemente, já mostra vários casos relatados na literatura. Esta necrose óssea tem mostrado um comportamento indolente, de difícil controle, podendo levar à exposição óssea crônica e a quadros infecciosos persistentes. Desta forma, os cirurgiões-dentistas e médicos devem estar familiarizados com esta alteração e ter atenção especial no tratamento de todos os pacientes que fazem uso crônico dos bisfosfonatos, tendo em vista que os mesmos alteram o remodelamento e reparo ósseo.

Apesar de vários trabalhos mostrarem uma baixa incidência da ONMAB, acredita-se que estes números poderão aumentar, tendo em vista que cada vez mais pessoas fazem uso destes medicamentos e que o efeito dos bisfosfonatos é cumulativo e persistente no tecido ósseo. Até o presente momento, o maior número de casos relatados é em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos endovenosos,

em protocolos de tratamento oncológico. Isso ocorre porque a potência relativa do bisfosfonato usado é maior. Acredita-se, entretanto, que à medida que os pacientes utilizam o bisfosfonato oral por um longo período de tempo, passarão a ter um risco maior de desenvolver ONMAB. Além disso, a ação dos bisfosfonatos sobre o metabolismo ósseo é a principal responsável pelas lesões. A inclusão de informações mais específicas sobre essa complicação potencial na bula dos medicamentos, bem como o alerta aos profissionais envolvidos são atitudes importantes que não podem ser negligenciadas. (ONMAB)

O laboratório Novartis Pharmaceuticals Corporation emitiu relatórios para os profissionais da área da saúde, alertando sobre a osteonecrose mandibular, condição observada em pacientes com câncer submetidos a procedimentos dentários invasivos, enquanto recebem o tratamento com bisfosfonatos intravenosos. A ONMAB pode causar danos aos maxilares graves e irreversíveis. Bisfosfonatos administrados por via oral não foram objeto das precauções do laboratório. No entanto, a FDA observou que tem havido relatos de anedóticas ONMAB em associação com bisfosfonatos administrados por via oral para osteoporose.

De acordo com JEFFCOAT et al 2006, os bisfosfonatos podem permanecer no osso por 12 anos após a terapia ter sido descontinuada. Essa propriedade dos bisfosfonatos faz com que a ONMAB possa ocorrer mesmo após a interrupção do medicamento.

Portanto, pacientes que fazem ou fizeram uso de bisfosfonatos devem participar de um rigoroso protocolo de prevenção de ONMAB. O tratamento da ONMAB é bastante complexo e diversos protocolos terapêuticos vêm sendo descritos na literatura com índices variáveis de sucesso. (JEFFCOAT 2006)

Assim, pensando nesta forma de osteonecrose, a prevenção é fundamental, pois a maior parte dos casos é desencadeada por algum fator traumático, quadros infecciosos que levam ao rompimento da mucosa oral, infecção, exposição e necrose óssea. O protocolo preventivo deve incluir avaliação clínica e imagenológica oral antes do tratamento com bisfosfonatos ser iniciado, para eliminar focos de

infecção, seguido de consultas odontológicas periódicas para eliminar possíveis fatores traumáticos, monitoramento do nível do metabolismo ósseo pelo CTx e orientação dos pacientes quanto aos riscos de desenvolverem a ONMAB.O cirurgião-dentista deve estar alerta para identificar pacientes usuários crônicos de bisfosfonatos e prevenir as complicações decorrentes do uso desta droga. Os oncologistas, por outro lado, devem solicitar aos pacientes que façam avaliação odontológica prévia e mantenham saúde oral. O dentista não deve ficar alheio a essa condição médica que poderá trazer consequências indesejáveis no pós-operatório de procedimentos cirúrgicos que envolvem os tecidos ósseos, entre estes os implantes dentários. (CARVALHO, 2009)

MARX et al., 2005. concluíram que a prevenção de osteonecrose em pacientes que tomam bisfosfonatos não é completamente possível, mas procedimentos preventivos não-invasivos poderiam ajudar a diminuir a sua incidência. Já WONG e RABIE sugeriram que usuários de bisfosfonatos de uso oral por longo prazo devem ser tratados com cautela, embora mais estudos sejam necessários. Uma declaração oficial da AAOMS recomenda que os pacientes devem deixar de usar bisfosfonatos três meses antes do procedimento cirúrgico e permanecer sem o uso da medicação por mais três meses, se possível, especialmente se vêm utilizando bisfosfonatos por mais de três anos. As cirurgias invasivas devem ser evitadas em pacientes que fazem uso dos bisfosfonatos, principalmente o endovenoso, tendo sempre prioridade os tratamentos preventivos. Caso alguma intervenção cirúrgica seja indispensável, o paciente deverá ser alertado das complicações pós-operatórias. O tipo de bisfosfonato, a via de administração, bem como a duração do tratamento com essas drogas parece ter relação direta com a incidência de ONMAB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN e BURR. 2009 ALLEN, M.R.; BURR, D.B. **The Pathogenesis of Bisphosphonate - Related osteonecrosis of the Jaw**: So Many Hypotheses, So Few Data. J Oral Maxillofac Surg. vol.67, p.61-67, 2009.

ALTUNTAL, H.; GÜVENER, O. **The effect of Alendronate on Resorption of the alveolar bone following tooth extraction.** J. Oral Maxillo. Fac. Surg., Philadelphia, v.33, n.3 pg 286-293, 2004
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013.

AGRILLO et. al. 2012, Mc CLUNG et. al. 2013 AGRILLO, A.; FILIACI, F.; RAMIERI, V. et al. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)**: 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. v. 16, p.1741-1747, 2012.

ARCE, K. et.al. 2009. **Imaging Findings in Bisphosponate-related osteonecrosis of Jaws.** Journal of oral and maxillofacial surgery, Philadelphia, v. 67, p.75-84, may 2009.
BODY JJ, FACONT, COLEMAN RE, et. Al. **A Study of the Biological Receptor activator of nuclear Factor kappab Ligand inhibitor, Desosumab, in Patients, with multiple myeloma or Bone Metastases from Breast cancer.** Clin Cancer res 2006.; 12, 1221-8
BARNI et. al. e CAPELARI et. al. 2010 BARNI, S.; MANDALA, M.; CAZZANIGA, M. et al. **Bisphosphonates and metastatic bone disease**. In: Annals of Oncology, 17 (suplemento 2), 2006, Treviglio, Itália. P.91-95.

BATHI e MASUR, 2000; DIMITRAKOPOULOS, MAGA POULOS e KATAPODI; 2007.

BRATS, 2013. **BRATS - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde.** 2013. (onde foi feito, editora, etc.

CHAVES NETTO HDM, LISBOA RB, ORTEGA RL, MAZZONETTO R. **Osteonecrose mandibular após terapia por implantes osseointegrados decorrente do uso do bifosfonato**: revisão de literatura e relato de caso. ImplantNews. v.4, n. 4, p. 427-430, 2007. CHAVES NETTO et. al. 2007, AAOMS, 2007.

DREWE et. al. 2003 DREWE, EM, McDERMOTT P. T., POWELL J. D., ISAACS, J. D., POWELL RJ. **Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusionprotein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS)**: clinical and laboratory findings in a series of seven patient. Reumatology, v.42, n.2,p.235-239, 2003.

DAVIES, D. (2004): **Art as Performance. Malden, Oxford, and Carlton:** Blackwell Publishing.

DAVIES, S. (2003): **Ontology of Art. In: Levinson, J. (ed.):** The Oxford Handbook of Aesthetics. Oxford: Oxford University Press, 155 – 180.
DREWE et. al. 2003; GEGLER et. al. 2006, POWELL RJ. **Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS):** clinical and laboratory findings in a series of seven patient. Reumatology, v. 42, n. 2, p. 235-239, 2003.

FLEISCH 1998 FLEISCH, H. **Bisphosphonates:** Mechanisms of Action. Endocrine Reviews, vol. 19, n.1, p.80-100,1998.

FARIAS ML. 2005 FARIAS, M. L. F. **A Hipercalcemia nas Malignidades:** Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos. Arq. Bras. Endocrinol Metab. v. 49, n. 5, 2005.

FLEISCH et. al. 1968 FLEISCH, H.; RUSSEL, R.G.G.; BISAZ, S. et al. **The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and disolution of calcium phosphate in vitro and in vivo**. Calcif Tissue Res. vol.2, p. 10 – 10A, 1968.

FERNANDES et. al. 2005 FERNANDES, C.; LEITE, R. S.; LANÇAS, F. M. **Bisfosfonatos:** síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. Quim. Nova, v. 28, n.2, p. 274-280, 2005.

FERREIM JÚNIOR CD, et. Al. 2007. **Osteonecrose associada a biofosfonatos na odontologia.** Rev Periodontia, v.17, n.4, p.24-30, 2007.

KUNCHUR R, NEED A, HUGHES T, GOSS A. **Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws.** J Oral Maxillo facSurg. v. 67, n. 6, p. 1167-73, 2009.

FUGAZZOTO - 2007 FUGAZOTO, A. P. **Shorter implants in clinical practice:** rationale and treatment results. Int J Oral Maxillofac Implants. V. 23, n. 3, May-Jun, 2008, p. 487 - 96.

FLEISCH, 2002; BRAUN, LOCANO, 2005, WANG et. al. 2007; SCARPA et. al. 2010
FLEISCH H. **Development of bisphonates:** review. Breast Cancer Res, v. 4, p. 30-34, 2002.

FISCHER, Kerstin et al. **Five-year results from a randomized, controlled trial on early and delayed loading of implants supporting full-arch prosthesis in the edentulous maxilla.** Clinical oral implants research, v. 19, n. 5, p. 433 - 441, 2008

GUYTON 1988 - GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica.** 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

GNAT M. – 2009 Gnat M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. **Endocrine therapy plus zoledronic acid in**

premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2009;360(7):679-91.

GRIZ L. – 2006 Griz L, Colares V, Bandeira F. **Tratamento da doença de Paget óssea: importância do ácido zoledrônico**. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50(5): 845-51.

JACOBSEN, C.; ZEMANN, W.; OBWEGESER, J.A. et al. **The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past:** a comparison of phossy‖ and bisphossy jaw. Oral Maxillofac Surg. Publicação on line. 28 de Dezembro 2012.

JUNG. et. al. 1973 JUNG, A.; BISAZ, S. e FLEISCH, H. **The binding of pyrophosphate and two diphosphonates on hydroxyapatite crystals**. Calcif. Tissue Res.v.11, p. 269 - 280, 1973.

JEFFCOAT 2000. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Implants 2006; 21(3): 349 - 53.

JAVED & ALMAS, 2010. **Surgical periodontal therapy on clinical periodontal and serum biomarkers in patients with and without coronary artery disease:** A short-term pilot study. Lasers in Surgery and Medicine. January 2010.

KHOSLA, S.; BURR, D.; CAULEY J. et al. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw:** report of a Task force of the American Society of Bone and Mineral Research. J Bone and Mineral Research, v. 22, n. 10, p. 1479 - 1491, 2007.

KARSDAL MA - 2006, KUNCHUR, R.; NEED, A.; HUGHES, T. et al. **Clinical Investigation of CTerminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws.** J Oral Maxillofac Surg., v. 67, p. 1167 - 1173, 2009.

KUNCHUR, R.; NEED, A.; HUGHES, T. et al. **Clinical Investigation of CTerminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws.** J Oral Maxillofac Surg., v. 67, p. 1167 - 1173, 2009.

KHANDELWAL, Namita et al. **Conventional SLA and chemically modified SLA implants in patients with poorly controlled type 2 Diabetes mellitus–a randomized controlled trial.** Clinical Oral Implants Research, v. 24, n. 1, p. 13-19, 2013.

KUNCHUR, R.; NEED, A.; HUGHES, T. et al. **Clinical Investigation of C Terminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws.** J Oral Maxillofac Surg., v.67, p.1167-1173, 2009.

LACY MQ. – 2006 – Lacy MQ et al. Mayo Clin Proc 2006; 81: 1047 - 53. v3: Jan 2011.

MERAW SJ e REEVE CM – 1999 MERAW, S.J.; REEVE, C.M. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. J. Periodontol., v.70, p.1228-1233, 1999.

MARX, 2003; RUGGIERO et. al. 2004; ELAD et. al. 2006; LAZAROVICI et. al. 2009; VESCOVI et. al. 2011; e AGRILLO et. al. 2012.

MARX et. al. 2005 e MARX, CILLO e ULLOA 2007.

MARX, R. E. **Pamidronato (Aredia) e Zoledronato (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws**: a growing epidemic. J. oral Maxillofac. Surg. vol. 61, p. 1115-7, 2003.

MIGLIORATI, 2003; RUGGIERO et. al. 2004; THRONDSON, HEALY, ZWICKEY, 2005; MIGLIORATI et. al. 2006

MIGLIORATI, C. A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J. et al. **Managing the care of patients with Bisphosphonate associated osteonecrosis**: An American Academy of Oral Medicine position paper. JADA., v. 136, p.1658 - 1668, 2005.

MIGLIORATI, CA. **Bisphosphonates and oral cavity avascular Bone Necrosis**. J Clin Oncol. v.21, n.22, p.4253-4, 2003.

MIGLIORATI, C. A., SCHUBERT, M. M., PETERSON DE, SENEDA, L. M. **Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone**: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer; v.104, n.1, p. 83 - 89, 2005.

MIGLIORATI, C. A., CASAGLIA, J., EPSTEIN, J., JACOBSEN, P. L., SIEGEL, M. A. **O tratamento com osteonecrose associada a bifosfonatos.** JADA, v.6, n.3, p.5-16, 2006.

OLSON KB – 2005 Olson, K.C. 2005. **Range management for efficient reproduction.** J. Anim. Sci. 83 (E. Suppl.): E107-E116.

OROZCO e MAALOUF, 2012 OROZCO, M. e MAALOUF, N. M. **Safety of Bisphosphonates**. Rheum Dis Clin N Am. v. 38, p. 681-705, 2012.

PIOTROWSKI, GILLETE, HANCOCK, 2011 PIOTROWSKI BT, GILLETTE WB, HANCOCK EB. **Examining the prevalence and characteristics of abfraction like cervical lesions in a population of U.S. veterans**. J AmDent Assoc. v. 132, n.12, p. 1694 - 701, 2001.

PER INGVAR BRANEMARK – 1960 Brånemark PI, Hansson B-O, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Öhman A. **Osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw.** Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl 1977; 16: 1–132.

REID IR – 2007 REID IR. **Osteonecrosis of the jaw - Who gets it, and why?** Bone; v.44, n.1, p.4-10, 2009.

RUGGIERO et. al. 2006 RUGGIERO et. al. 2004; MARX et. al. 2005; ELAD et. al, 2006 ; MAVROKOKKI et.al. 2007; AB-ID et. al., 2208; LAZAROVICI et. al. 2009; LMASAN et. al. 2011; VESCOVI et. al. 2011; AGRILLO et. al. 2012

RUGGIERO et. al. 2004; MARX et. al. 2005; ELAD et. al, 2006 ; MAVROKOKKI et.al. 2007; AB-ID et. al., 2208; LAZAROVICI et. al. 2009; LMASAN et. al. 2011; VESCOVI et. al. 2011; AGRILLO et. al. 2012

RANG et. al.; 2004; MIGLIORTI et. al. 2006; CHAVES NETTO et. al.; AAOMS, 2007

RUGGIERO, S. L.; MEHROTRA, B.; ROSENBERG, T. J. et al., **Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates:** a review of 63 cases. J. oral Maxillofac. Surg. vol. 62, p. 527-34, 2004.

TADAISHI et. al. 2001 THRONDSON, R.R.; HEALY, S.M.; ZWICKEY, M.R. **Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws.** Tex Dent J. v.122, p.960-5, 2005.

WUTZL et. al. 2009, 2012 WUTZL A, POHL S, SULZBACHER I, SEEMANN R, LAUER G, EWERS R, DRACH J, KLUG C. **Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws**. Head Neck, v. 34, n. 2, p. 194 - 200, 2012.

WOO, HELLSTEIN, KALMAR, 2006, WOO, S.; HELLSTEIN, J.W.; KALMAR, J.R. **Systematic review:** bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med. v. 144, p.753-61, 2006.

YONG, KHAN; 2002; MIGLIORAT et. al. 2006; ARANTES, SILVA e LAZARETTI CASTRO, 2010

YONG, KHAN; 2002 YOUNG, W. G.; KHAN, F. **Sites of dental erosion are saliva-dependent**. J Oral Rehabil. V. 29, n.1, p. 35-43, 2002.