

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM IMPLANTODONTIA
LATU SENSU

INFLUÊNCIA DO USO DOS BISFOSFONATOS
NA IMPLANTODONTIA

RENATA MARQUES SAVINO ORLANDO

SÃO PAULO
2016

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM IMPLANTODONTIA
LATU SENSU

INFLUÊNCIA DO USO DOS BISFOSFONATOS
NA IMPLANTODONTIA

RENATA MARQUES SAVINO ORLANDO

SÃO PAULO
2016

Faculdade Sete Lagoas-FACSETE

Grupo Ciodonto

Renata Marques Savino Orlando

Influência do uso dos Bisfosfonatos na Ósseo Integração

São Paulo—SP

2016

Renata Marques Savino Orlando

Influência do uso dos Bisfosfonatos na Ósseo integração

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas-Grupo Ciodonto como requisito parcial para conclusão do curso de Implantodontia

Área de concentração: Implantodontia

Orientador: Prof.Dr.José Luiz Barreira Filho

Coorientador: Prof.Dr.Carlos Monson

São Paulo-SP

2016

Orlando, Renata Marques Savino

Influência do uso dos Bisfosfonatos na Ósseo Integração

82 folhas

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Barreira Filho

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Monson

Monografia (Especialização) - Faculdade Sete Lagoas - FACSETE - Grupo
Ciodonto - 2016

1. Influência do uso dos Bisfosfonatos na Ósseo integração

2. Marcadores Ósseos

I. Título

II. Prof. Dr. José Luiz Barreira Filho

FACSETE-Faculdade Sete Lagoas-Grupo Ciodonto

Monografia intitulada "Influência do uso dos Bisfosfonatos na Ósseo Integração" de autoria da aluna Renata Marques Savino Orlando, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof.Dr.José Luiz Barreira Filho-UNIFESP-Orientador

Prof.Dr.Carlos Monson-UNIFESP-Coorientador

São Paulo,

Influência do uso dos Bifosfonatos na Ósseo Integração

Renata Marques Savino Orlando

Monografia de conclusão de curso apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de especialista em Implantodontia

Orientadores: Prof. Dr. José Luiz Barreira Filho
Prof. Dr. Carlos Monson

São Paulo-SP
2015
I

II Dedicatória

Aos meus filhos Gabriel Savino Orlando e Gustavo Savino Orlando pela paciência, apoio, carinho e compreensão que me dedicaram para que eu pudesse alcançar mais esta conquista. Não bastaria muito obrigado, não tenho palavras para expressar minha gratidão.

Em momentos de dificuldade ali estavam vocês ajudando em buscar forças para continuar, em todos os momentos eu sentia que minha realização era também a de vocês e eu sabia o quanto vocês estavam orgulhosos por ver a mamãe aprendendo mais e alcançando novos horizontes.

Meu muito obrigado, esta vitória é de vocês...

III Agradecimentos

Aos Mestres

Em especial aos professores José Luiz Barreira Filho, Carlos Monson, Roberto Azevedo, Edson Brasil que nos transmitiram seus conhecimentos e experiências profissionais de vida, com dedicação e carinho, aqueles que nos guiaram para além das teorias, das filosofias e das técnicas. O meu maior agradecimento e profundo respeito que sempre é pouco, diante do muito que foi oferecido, obrigado pela semente que vocês plantaram em nossas vidas, com certeza elas já nasceram e floresceram com muitos frutos.

Aos colegas

Pessoas especiais que tivemos a felicidade de conviver juntos trocando experiências, colaborando, caminhando juntos em um tempo que se fez a diferença em nossas vidas. Obrigado por esse tempo juntos que nunca mais irá voltar, mas ficou guardado em nossas memórias e corações. Obrigado

IV
Agradecimento especial

A meus pais, Jorge Renato Savino e Tânia Maria Marques Savino e a meu marido Aginaldo Orlando; as minhas alegrias e conquistas são também suas, pois o seu amor, estímulo e carinho foram armas desta vitória. Eu nada seria se não fossem vocês, vocês são parte fundamental de mais este degrau que subi na escada da minha vida profissional.

V
A Deus

“...que com sua presença, me transmite força, saúde, luz de sabedoria...
...em todo momento Deus foi presente e necessário...
Obrigado Senhor “.

VIII Resumo

A ósseo integração sofre influência de diversos fatores, desde locais como sistêmicos. Assim, esta breve revisão de literatura teve como objetivo o levantamento de possíveis intercorrências de ordem sistêmica com o uso de bifosfonato que podem comprometer ou contra-indicar os tratamentos de implantes dentários. É um estudo que ajuda a nortear o implantodontista em sua conduta clínica. Foi avaliado o uso de bifosfonato que pode interferir no metabolismo do tecido ósseo e sua remodelação.

Os bifosfonatos de uso endovenoso são agressivos e produzem reabsorções ósseas mediadas por osteoclastos em período variável de 6 a 103 meses, com risco de osteonecrose e são fatores de risco para implantes dentários. Quando associados a outros medicamentos com efeitos osteoclásticos contra indica os implantes dentários.

Foi visto também o mecanismo de ação dos bifosfonatos na fisiologia óssea, com relatos de casos clínicos bem como os bifosfonatos se apresentam e a ação das células osteogênicas e osteoclásticas.

Quais são as indicações clínicas e os efeitos dos bifosfonatos quando incorporados ao osso e a importância de exames laboratoriais (dosagem plasmática do CTX) para investigação do nível de remodelação óssea do paciente.

Palavras-chaves: Osseointegração/Efeito de drogas-Reabsorção óssea/
Complicações-Bifosfonato/Complicações-implante dentário
Mecanismo de ação/Bifosfonato-Indicações clínicas

IX Abstract

The bone integration is influenced by several factors, from local and systemic. So this brief literature review aimed to identify possible systemic order of complications with the use of bisphosphonate that can compromise or contraindicate dental implant treatment. It is a study that helps guide the implantodontist in his conduct clinic. It was evaluated the use of bisphosphonate that can interfere with the metabolism of bone tissue and its remodeling.

Bisphosphonates of intravenously are aggressive and produce bone resorption mediated by osteoclasts in variable period of 6 A103 months with risk of osteonecrosis and are risk factors for dental implant. When implants associated with other drugs with effects against osteoclast indicates the dental implants.

It was also seen the mechanism of action of bisphosphonates in bone physiology with clinical case reports and bisphosphonates are presented and the actions of osteogenic and osteoclast cells.

What are the clinical indications and effects of bisphosphonates when incorporated into the bone and the importance of laboratory tests (plasma dosage of CTX) to investigate the level of the patient's bone remodeling.

Keywords: Osseointegration / Effect of drugs bone-resorption /
Complications-Bisphosphonate / dental-implant complications
Mechanism of action / Bisphosphonate-clinical indications

VII
Lista de Abreviaturas

ATM.....	articulação temporomandibular
BIS.....	Bifosfonatos
BOM.....	osteonecrose associada com bifosfonatos
BSP.....	osteopontina e sialoproteína óssea
cm.....	centímetro
CTX.....	marcador de reabsorção-C-Telopeptídeo
DM.....	Diabete Mellitus
DMO.....	densidade mineral óssea
DMCF.....	densidade mineral óssea do colo do fêmur
DMOCL.....	densidade mineral óssea da coluna lombar
DMOFT.....	densidade mineral óssea do fêmur total
DEXA.....	absorção de energia absoluta de raio x dual
DP.....	diretrizes de protocolo
g.....	gramas
IMC.....	índice de massa corpórea
KG.....	kilogramas
mg.....	miligramas
MRI.....	Ressonância Magnética
OMS.....	organização mundial de saúde
ONJ.....	osteonecrose de mandíbula
PDGF.....	fatores derivados das plaquetas
PTH.....	paratormônio
RANK.....	receptor ativo KB
RANKL.....	receptor ativo KB e seu ligante
SUS.....	sistema público de saúde
TCLE.....	termo de consentimento livre e esclarecido
TGF.....	fator de crescimento de fibroblastos
TNF.....	fator de necrose tumoral
Turnover.....	atividade óssea aumentada

VI
Sumário

Lista de abreviaturas	VII
Resumo	VIII
Abstract	IX
1 Introdução	
2 Revisão de literatura	
3 Relatos de Casos	
4 Discussão	
5 Conclusão	
6 Referencias Bibliográficas	

1-INTRODUÇÃO

Os implantes dentários têm sido atualmente uma forma de restabelecer com sucesso a questão funcional e estética de muitos indivíduos, com idades e circunstâncias variáveis (AVERY, 2005; DEPPRICH et al., 2007; LAVAROVICI et al., 2010)

Inicialmente o modelo histológico foi de uma integração fibro-óssea que ocorria em virtude de diversos fatores como: tipo de material usado, ausência de estabilidade primária, colocação prematura do implante e/ou um procedimento excessivamente traumático que incorria em necrose óssea induzida pela alta temperatura no procedimento operatório (AVERY, 2005).

Histologicamente o sucesso foi atingido quando o tecido ósseo neoformado (trabeculado) foi substituído por um osso secundário interligado a face exposta do implante (de material biocompatível) previamente preparado e adequado para que isso ocorresse, embora tenha sido detectado, aderido ao implante, tanto um quanto outro tipo de osso (ASTRAND & ASPENBERG, 2002; AVERY, 2005; JOSS & MEYER, 2006). O período citado na literatura varia de 3 a 6 meses entre a realização do implante e colocação da prótese funcional, dependendo da qualidade do tecido ósseo formado (AVERY, 2005)

Isso foi definido por Branemark como ósseointegração, em meados de 1982. Este conceito está vinculado a uma “conexão direta estrutural e funcional” entre o tecido ósseo vivo e organizado e a superfície que suporta a carga do implante, sem interferência alguma do tecido mole (SCHENK & BUSER, 1998; ASTRAND & ASPENBERG, 2002; AVERY, 2005).

O insucesso ocorre quando não há formação de tecido ósseo e sim de tecido conjuntivo fibroso se interpondo entre o osso e a face do implante ou comprometimento da interface do próprio tecido conjuntivo com o osso e tecido epitelial. Diversos fatores contribuem para esse fato: desde situações de ordem local como presença de placa bacteriana, técnicas e materiais do implante, incidências de forças imediatas ou tardias, pós operatório, tempo de espera para colocação da prótese temporária e depois da permanente, como também fatores de ordem geral e sistêmica (ORINGER et al., 1998; MOY et al., 2005; AVERY, 2005; ABARCA et al., 2006; JOSS & MEYER, 2006; SPLANGER et al., 2008).

Esse trabalho se propôs a fazer uma breve revisão da literatura de fatores de ordem sistêmica que podem contra indicar o uso de implantes dentários ou que interferem na ósseointegração.

MARCADORES ÓSSEOS

1. INTRODUÇÃO:

A remodelação é essencial para o osso, se iniciando com sua reabsorção pelos osteoclastos e se seguindo da formação de tecido ósseo novo pelos osteoblastos. Trata-se de um processo conjugado e contínuo, sendo que, após a meia idade, perda óssea ocorre uma vez que a reabsorção excede a formação. Esse desequilíbrio é acentuado pela deficiência de estrógeno, bem como, por outras condições e doenças (1,2,3,4).

II. A REMODELAÇÃO ÓSSEA:

O tecido ósseo pode ser dividido em três componentes: matriz orgânica (osteóide), minerais e células. O colágeno tipo 1 representa mais de 90% do osteóide, sendo que o restante consiste em outras proteínas como a osteocalcina, osteonectina e osteopontina (4,5).

Em geral, a maior parte do esqueleto se encontra em repouso. Entretanto, um sinal, ainda não bem estabelecido, inicia o processo de remodelação com o recrutamento na medula óssea de precursores dos osteoclastos. Estas células geram íons de hidrogênio, lactato e enzimas proteolíticas, cavando uma lacuna de reabsorção. A seguir, osteoblastos começam o processo de preenchimento dessa com a matriz protéica, que posteriormente será mineralizada (6).

Remodelação é regulada por fatores locais e sistêmicos, incluindo forças elétricas, mecânicas, hormônios (PTH, hormônios da tireóide, vitamina D, estrógeno, andrógenos, cortisol, calcitonina, hormônio do crescimento), fatores do crescimento (IGF-1) e citocinas. Em um ciclo de remodelação típico, a reabsorção leva 7 a 10 dias e a formação 2 a 3 meses. Aproximadamente 25% do osso esponjoso é renovado a cada ano, ao passo que apenas 3% do osso cortical é trocado nesse período (8).

III. MARCADORES DA REMODELAÇÃO ÓSSEA:

O perfil do esqueleto pode ser avaliado por várias técnicas, incluindo a histomorfometria, densitometria e marcadores bioquímicos. A densitometria é precisa, não invasiva, mas lenta em revelar mudanças. A determinação da densidade mineral óssea (DMO) é o método mais utilizado para diagnóstico de osteoporose, pois trabalhos populacionais demonstram elevada correlação entre resistência óssea e quantidade de matriz mineral. Entretanto, deve-se lembrar que a densitometria é “a fotografia de um momento apenas” (9,10).

MARCADORES BIOQUÍMICOS:

Os marcadores ósseos bioquímicos (MOB) são divididos em 3 categorias: (I) enzimas ou proteínas, que são secretadas pelas células envolvidas na remodelação; (II) produtos da quebra do colágeno; (III) produtos oriundos da síntese do novo osso. Por se tratar de um processo conjugado, esses marcadores refletem o estado geral da remodelação, mas são, em geral,

classificados de acordo com as situações nas quais estão agudamente elevados. Uma vez que o processo de reabsorção é mais curto que o de formação, marcadores de reabsorção respondem mais rápido às mudanças que os de formação (8,11).

A tabela 1 enumera as recomendações para nomenclatura e abreviações dos MOB proposta pelo Committee of Scientific Advisors of International Osteoporosis Foundation (12).

Tabela-1. Recomendações para nomenclatura e abreviações dos MOB

Formação óssea	Abreviação
Osteocalcina	OC
Osteocalcina Total	OC total
Osteocalcina intacta	OC [1-49]
Fragmento N-mid da Osteocalcina	OC [1-43]
Fosfatase alcalina total	ALP total
Fosfatase alcalina óssea	ALP óssea
Fragmento carboxi-terminal do pró-colágeno 1	PICP
Fragmento amino-terminal do pró-colágeno 1	PINP
Reabsorção óssea	
Hidroxi-prolina	Hyp
Piridinolina	PYD
Deoxipiridinolina	DPD
N-telopeptídeo	NTX-I
C-telopeptídeo	CTX-I
Fosfatase ácida	ACP
Fosfatase ácida tartrato-resistente	TRACP

MARCADORES DE REABSORÇÃO ÓSSEA:

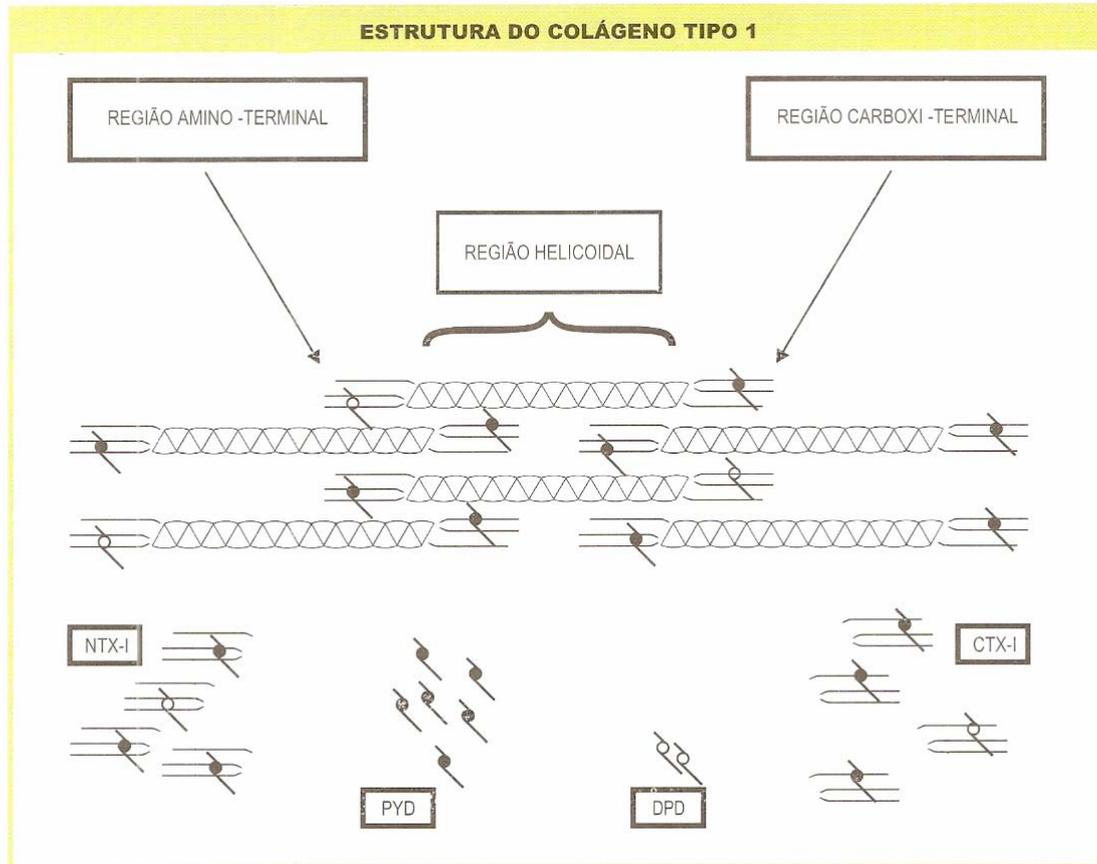
Incluem uma enzima (fosfatase alcalina) e três produtos derivados da síntese da matriz óssea (osteocalcina, fragmentos amino e carboxi-terminais do pró-colágeno) (8).

1. FOSFATASE ÁCIDA TARTRATO-RESISTENTE (TRACP): a fosfatase ácida é uma enzima lisossomal encontrada nos ossos, próstata, plaquetas, eritrócitos e baço. Das suas cinco isoenzimas, a isoforma óssea é tartrato resistente. Existem ensaios para sua determinação no plasma e soro, sendo os níveis séricos usualmente mais altos que os plasmáticos devido à liberação da fosfatase ácida dos eritrócitos durante a coagulação. Reflete mais o número do que a atividade dos osteoclastos (13).

2. PRODUTOS DA DEGRADAÇÃO DO COLÁGENO: o colágeno tipo 1 é sintetizado a partir de seu precursor (pró-colágeno tipo 1) que contém extensões N e C-terminais. Após um processo complexo, o pró-colágeno é convertido a colágeno pela remoção enzimática dos N- e O- pró-peptídeos. O colágeno tipo 1 tem estrutura helicoidal de tripla hélice, com cadeias conectadas por ligações cruzadas (cross-links), que juntam os finais amino e

carboxi-terminais não helicoidais à porção helicoidal da molécula adjacente (vide figura 1). Essas ligações cruzadas são a Piridinolina e Deoxipiridinolina. Durante o processo de reabsorção, piridinolina e deoxipiridinolina podem ser liberadas de forma livre ou acopladas aos fragmentos do colágeno (14).

Figura 1.



2.1. HIDROXIPROLINA (Hyp): o colágeno possui grande quantidade de prolina, que sofre hidroxilação à hidroxiprolina, que representa 13% do conteúdo da molécula de colágeno. Maior parte da Hyp liberada do osso é catabolizada no fígado, sendo que cerca de 10% está disposta em pequenas cadeias de polipeptídeos que são excretadas na urina. A Hyp também reflete a quebra do colágeno não esquelético (músculo, pele e dieta). Aproximadamente 50% da Hyp urinária é derivada da quebra óssea do colágeno. É usualmente mensurada na urina por método colorimétrico ou HPLC após hidrólise para converter peptídeos e polipeptídeos à forma livre. Níveis elevados são encontrados em crianças, na Doença de Paget, após fraturas e no hiperparatireoidismo. Esse teste possui menor especificidade que as dosagens de piridinolinas e do N-Telo-peptídeo (4,15).

2.2. PIRIDINOLINA (PYD) E DEOXIPIRIDINOLINA (DPD): a modificação pós-translacional da lisina e hidroxilisina produz as ligações cruzadas PYD e DPD, que estabilizam o colágeno maduro. Durante a reabsorção óssea, por

ação das proteases, a PYD e DPD são liberadas do osso na razão aproximada de 3:1. A DPD é mais específica para o tecido ósseo, uma vez que a PYD, que difere apenas por um grupo hidroxila, também pode ser derivada da cartilagem articular e dos tecidos moles. Podem ser mensuradas na urina por HPLC ou imunoensaio. Dieta parece não influenciar nos níveis de PYD e DPD. Níveis elevados são encontrados na osteoporose, Doença de Paget, metástases ósseas, hiperparatireoidismo e hipotireoidismo. No hipotireoidismo níveis baixos podem ser encontrados.

2.3. TELOPEPTÍDEOS: no processo de reabsorção, fragmentos amino e carboxiterminais do colágeno são liberados com ligações cruzadas acopladas. Esses fragmentos são denominados telopeptídeos. A determinação em soro do telopeptídeo C terminal (CTX-I) pode ser utilizada na monitorização e diagnósticos de doenças ósseas. É um marcador específico da reabsorção óssea, sendo útil para monitorização da resposta ao tratamento. Terapia inibidora da reabsorção reduzem em 3 meses os níveis de CTX. Níveis elevados são encontrados em crianças, osteoporose, osteomalácia, osteodistrofia renal, uso de corticóide, Doença de Paget, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo. Níveis estão diminuídos em indivíduos com hipoparatiroidismo (15,18). A coleta da amostra deve ser padronizada porque telopeptídeos e piridinolinas apresentam significativas variações diurnas (20 a 50%). (4,5,6,7,17,). Okabe e colaboradores avaliando ensaio para dosagem sérica do CTX encontraram baixas variações inter-ensaio e intra-ensaio, boa estabilidade das amostras e excelente correlação com níveis de PTH e osteocalcina. O CTX-I apresenta em relação aos ensaios de telopeptídeo N terminal (NTX-I) a maior facilidade para coleta das amostras (72).

MARCADORES DA FORMAÇÃO ÓSSEA:

Incluem uma enzima (fosfatase alcalina) e três produtos derivados da síntese da matriz óssea (osteocalcina, fragmentos amino e carboxi- terminais do pró-colágeno) (8).

1. FOSFATASE ALCALINA TOTAL (ALP total): a fosfatase alcalina se origina de diversos tecidos, incluindo ossos, fígado, intestino, rins e placenta. Quatro diferentes genes codificam as isoenzimas. A isoenzima óssea predomina na infância, entretanto, em adultos as isoenzimas óssea e hepática contribuem igualmente para a total. A medida da ALP total é útil somente quando a formação óssea é excepcionalmente alta, como na Doença de Paget. Dessa forma, não é usada amplamente como marcador da remodelação óssea (8,18,19).

2. FOSFATASE ALCALINA ÓSSEA (ALP óssea): a isoforma óssea se localiza na membrana plasmática dos osteoblastos, estando envolvida no processo de formação e mineralização dos ossos. Apesar da grande semelhança estrutural entre as isoformas, imunoensaios específicos foram desenvolvidos para a isoforma óssea, o que diminui, mas não elimina a reação cruzada com a isoforma hepática (15-20%). Níveis aumentados são encontrados na Doença de Paget, tumores ósseos primários ou metastáticos, hiperparatireoidismo, Doença de Recklinghausen, osteomalácia, raquitismo,

fraturas, gravidez, crescimento ósseo fisiológico da criança, desnutrição, síndrome de má-absorção, Doença de Gaucher, Doença de Niemann-Pick, hipertireoidismo e hepatopatias. Níveis diminuídos podem ser encontrados na hipofosfatesemia hereditária. Sua determinação apresenta vantagens sobre a osteocalcina por ter meia-vida maior (1 a 2 dias), não ser afetada por variações diurnas e ter menos interferentes pré-analíticos. É o melhor marcador de formação em pacientes com insuficiência renal, pois não é influenciada pela filtração glomerular. Juntamente com ALP total são os marcadores de escolha nos casos de Doença de Paget. Níveis são mais elevados em homens e aumentam com a idade em ambos os sexos. Crianças apresentam níveis mais elevados que adultos (vide tabela 2) (18,19).

Tabela 2 Valores de ALP óssea em população pediátrica utilizando imunoensaio enzimático:

Idade (anos)	Meninas		Meninos	
	Níveis (U/l)	Número	Níveis (U/l)	Número
5 a 9anos	95 ± 26	23	95 ± 26	23
10 a 14 anos	87 ± 36	31	124 ± 38	16
15 a 19anos	23 ± 11	33	22 ± 5,6	5

3. OSTEOCALCINA (OC): é uma proteína da matriz óssea constituída por 49 aminoácidos, sendo também conhecida como Bone Gla e BGP. Produzida pelos osteoblastos também é encontrada na dentina. A função da osteocalcina não é clara, podendo servir de local para depósito de cristais de hidroxiapatita. Na formação da matriz óssea, 10 a 40% da OC sintetizada é liberada na circulação. Possui meia-vida de 5 minutos, sofrendo hidrólise no fígado e depuração renal. Ensaio não são padronizados e diferentes anticorpos reconhecem diferentes fragmentos da OC.

Os fragmentos amino-terminais (20-49aa) e a forma intacta são os mais abundantes no plasma (vide figura 2). A osteocalcina é bastante instável in vitro, sendo que a 00 intacta é rapidamente hidrolisada à temperatura ambiente e mais lentamente a 4°C. Está reduzida em soros lipêmicos devido à sua ligação aos lípidos. Sua liberação tem ritmo circadiano, sendo que entre o pico (04h) e o nadir (17h) a diferença pode chegar a 30%. Deve-se ainda considerar variações no período menstrual (mais alta na fase lútea) e genéticas (até 40%). Na osteoporose pós-menopausa encontramos valores iguais, elevados ou reduzidos em relação aos controles normais. Níveis de 00 estão elevados na Doença de Paget, hiperparatireoidismo primário e insuficiência renal. Níveis são mais altos em crianças e homens apresentam valores mais elevados do que as mulheres. Diminuição dos níveis ocorre no hipoparatiroidismo e no hipotireoidismo (14,20).

Figura 2. Formas da Osteocalcina.

Embora não sejam fortes o suficiente para diagnosticar de forma isolada os pacientes com perda óssea, grandes estudos prospectivos correlacionaram MOB com risco de fraturas e predição de perda óssea (21,22,23,24,25). Entre dois pacientes com baixa densidade óssea, aqueles com níveis elevados de marcadores bioquímicos ósseos têm maior risco de fraturas (15,36). Assim, os MOB aumentam o poder da densitometria em prever maior risco de fraturas.

Utilizando apenas a densitometria, necessita-se de até 2 anos para se ter certeza com 95% de confiança da alteração na massa óssea. Estudos mostraram utilidade dos marcadores para controle de tratamento, preenchendo essa lacuna. Queda nos níveis dos MOB ocorrem 3 a 6 meses após início do tratamento e se correlacionam com futuras alterações à densitometria (21-36). Deve-se lembrar que discordâncias entre densitometria e MOB podem advir do fato de não detectar mudanças em todo o esqueleto. Devido à grande variedade de ensaios é essencial que a avaliação longitudinal dos MOB seja feita em um mesmo laboratório (37,38).

A figura 3 mostra a evolução dos MOB durante tratamento de mulheres portadoras de osteoporose pós-menopausa, utilizando 10mg de Alendronato (28).

Deve-se ainda ressaltar que os MOB podem apresentar flutuações decorrentes de diversos fatores (vide tabela 4) (8,18,39,40):

Tabela 4 - Flutuações dos marcadores ósseos.

Variações diurnas: DPD é 50 a 70% maior à noite, quando comparado à dosagem pela manhã. Variações diurnas são menores com a ALP total e DC. Variações dia a dia podem ser de 10 a 20%.

Variações no período menstrual: na fase lútea as concentrações costumam ser mais altas.

Variações sazonais: até 12%, com valores mais altos no inverno.

Idade: títulos mais altos na puberdade e após menopausa. Níveis mais baixos na gravidez.

Metabolismo e depuração: DC, telopeptídeos, PYD e DPD dependem da função renal. Função hepática pode interferir na ALP óssea.

Outras condições: aumento de 20 a 60% por até 6 meses após fraturas. Permanência prolongada no leito aumenta em 40 a 50%. Outras condições que cursam com elevação dos marcadores ósseos: desnutrição, artrite reumatóide, doenças do tecido conjuntivo, mieloma múltiplo, metástases ósseas, uso de anticonvulsivantes, corticóides e heparina.

V. CONSIDERAÇÕES SOBRE DOENÇAS ÓSSEAS

OSTEOPOROSE:

1. Introdução:

É a causa mais comum de doença metabólica óssea. Cerca de 1/3 das mulheres acima de 65 anos sofrem esmagamento vertebral, com um risco total de fraturas de 17%. A idade é o maior fator de risco para osteoporose, pois aproximadamente 1% da massa esquelética é perdida por ano após 35 a 40 anos. A menopausa acelera essa perda para 2% ao ano (41,42).

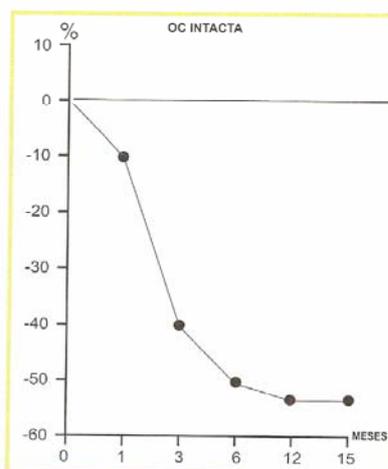
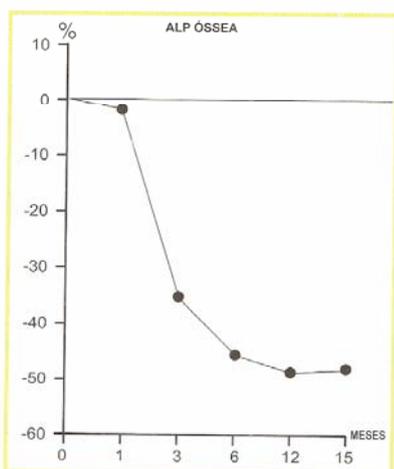
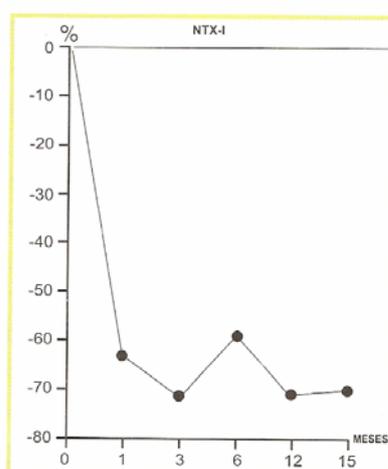
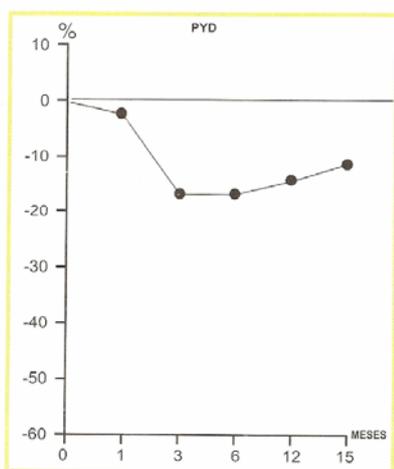
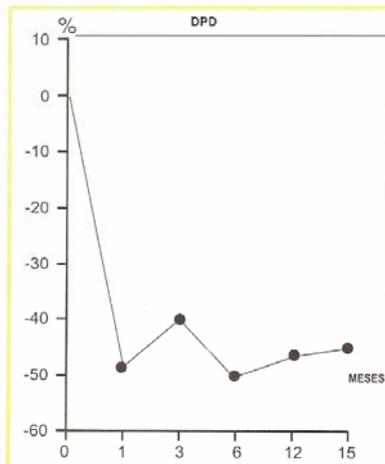
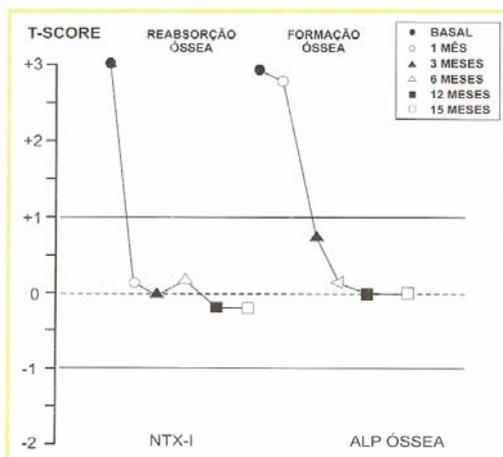
2. Epidemiologia:

A frequência de fraturas osteoporóticas de fêmur proximal tem aumentado em 1 a 3% ao ano em todo o mundo, causando elevada morbidade. Tendo em vista a maior perda óssea em mulheres, que também possuem maior incidência de quedas, o risco de fratura é duas vezes maior que o dos homens. A patogênese das fraturas de quadril é multifatorial.

Além da baixa densidade óssea, outros fatores de risco devem ser considerados: sexo feminino, menopausa prematura, idade, amenorréia, hipogonadismo, fraturas patológicas prévias, terapia com glicocorticóides, elevada remodelação óssea, história familiar de fratura de quadril, diminuição da acuidade visual, desordens neuromusculares, consumo de álcool excessivo, imobilização, baixa ingestão de cálcio e deficiência de vitamina D (42,43,44,45).

Cerca de 90% das fraturas resultam de quedas da própria altura, sendo que 10 a 20% das mulheres com fratura de fêmur proximal morrem dentro de 1 ano após o episódio e 7% se tornam dependentes para atividades da vida diária (45,46).

Figura3 - Evolução dos MOB durante o tratamento com 10 mg de Alendronato



3. Diagnóstico:

A medida da densidade óssea mineral (DOM) é o componente central da definição de osteoporose, caracterizada como baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas. Densitometria é utilizada para avaliar o conteúdo mineral de todo o esqueleto ou de locais específicos, incluindo os mais vulneráveis. Sua acurácia no quadril excede a 90%. Erros no diagnóstico de osteoporose por densitometria podem decorrer da presença das seguintes condições: osteomalácia, osteoartrite, calcificação de tecidos moles, objetos de metal sobrepostos, meios de contraste, fraturas prévias, obesidade extrema, ascite e escoliose severa (47,48).

Devido à distribuição gaussiana da densidade óssea em indivíduos normais, os valores da densitometria podem ser expressos nos desvios padrões (DP) em relação à população normal (T score). Para mulheres, foi proposto pela OMS e modificado pela International Osteoporosis Foundation as seguintes categorias à densitometria - vide figura 4 (47):

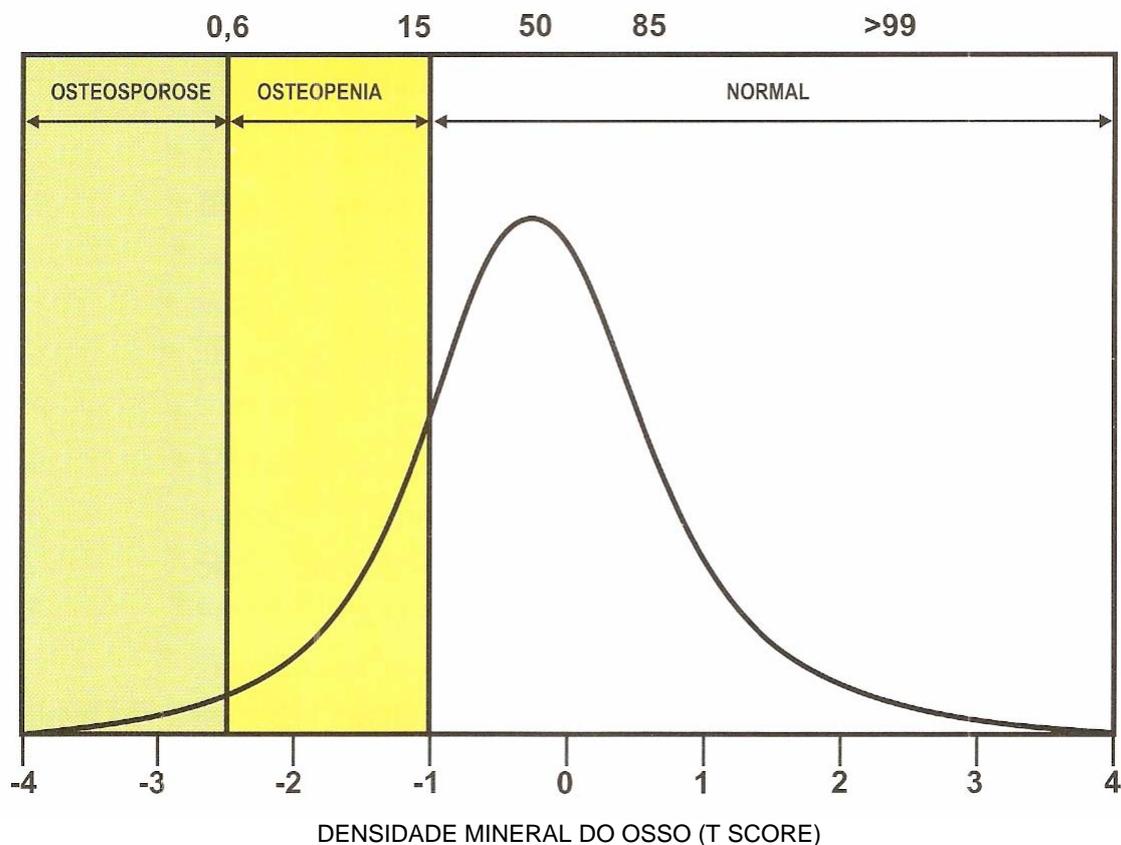
Normal: densidade óssea do quadril menor que 1 DP abaixo dos valores normais para mulheres adultas jovens. T score > -1 .

Osteopenia: densidade óssea do quadril maior que 1 DP abaixo dos valores normais para mulheres adultas jovens, mas menor que 2,5 DP. T score < -1 e $> -2,5$.

Osteoporose: densidade óssea do quadril maior que 2,5 DP abaixo dos valores normais para mulheres adultas jovens. T score $< -2,5$.

Osteoporose severa: T score $< -2,5$ associado à presença de fraturas patológicas.

Figura 4
PROPORÇÃO POPULACIONAL (%)



Valores de corte para população masculina são menos definidos, entretanto, sugerem-se os mesmos limites. Como abordado anteriormente, os MOB podem prever fraturas de forma independente da densitometria, sendo que a combinação dessas ferramentas aumenta o poder preditivo do risco de fraturas (49).

4. Tratamento:

O objetivo do tratamento da osteoporose pós-menopausa é reduzir a frequência de fraturas vertebrais e não-vertebrais. Resultados de grandes estudos controlados têm mostrado que Alendronato, Raloxifeno, Risedronato, o fragmento 1-34 do PTH e calcitonina nasal reduzem o risco de fraturas vertebrais (vide tabela 5). A suplementação de Cálcio e a Vitamina D não são eficazes, de forma isolada, como tratamento, mas devem ser considerados na prevenção. Intervenções não farmacológicas incluem ingestão adequada de cálcio, exercícios e redução do risco de queda em idosos (50-63).

Tabela 5: Eficácia na redução de fraturas de drogas na osteoporose (50).

Droga	Fraturas Vertebrais	Fraturas não-vertebrais
Alendronato	+++	++
Calcitonina nasal	+	0
Etidronato	+	0
Fluoride	+	-
PTH	+++	++
Raloxifeno	+++	0
Risedronato	+++	++
Vitamina D	+	0

+++ evidência forte; ++ boa evidência; + alguma evidência; ± duvidoso; 0 sem efeito.

A terapia de reposição hormonal (TRH) é uma opção efetiva para a prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopausa. Estudo recente traz alerta na TRH em mulheres pós-menopausa com estrogênio e progesterona. Nesse, houve redução do câncer colo-retal em 37%, câncer de endométrio em 17% e fraturas de quadril em 44%. Entretanto, houve aumento dos casos de acidente vascular cerebral (41%), câncer de mama (26%) e tromboembolismo pulmonar em 113%. Esses estudos mantêm a discussão na avaliação dos riscos benefícios da TRH (51).

OUTRAS DOENÇAS ÓSSEAS:

1. Osteomalácia: decorre de defeito na mineralização dos ossos em adultos. É causada por desordens que afetam a mineralização do osso, usualmente a deficiência de Vitamina D. A tabela 6 mostra as causas de osteomalácia. Manifesta-se clinicamente com dor óssea, fraqueza muscular e fraturas a pequenos traumas. Achados laboratoriais revelam elevação da ALF, cálcio e fósforo diminuídos. Níveis de $1,25(OH)_2D_3$ podem estar diminuídos (64, 65).

2. Doença de Paget: é uma doença óssea localizada, onde a reabsorção óssea pelos osteoclastos é seguida de reconstituição com arquitetura óssea caótica. Pode afetar um ou mais ossos, sendo o crânio, fêmur e vértebras os locais mais acometidos. Somente 27% dos acometidos são sintomáticos ao diagnóstico. Além da alteração ao RX, é observado aumento dos MOB, com cálcio e fósforo usualmente normais (66).

3. Osteodistrofia renal: engloba várias anormalidades esqueléticas. A insuficiência renal causa hiperfosfatemia, baixo nível de $1,25(OH)_2D_3$ e hipocalcemia secundária. Essas condições resultam em hiperparatireoidismo secundário e subsequente desenvolvimento de osteíte fibrosa (66-70).

Tabela 6: Causas de osteomalácia

Deficiência de vitamina D

Deficiência de ingestão da vitamina D; pouca exposição ao sol; má- absorção; síndrome nefrótica; insuficiência renal crônica; doença hepática; uso de fenitoína, carbamazepina ou barbituratos.

Dieta deficiente em Cálcio

Deficiência de fosfato

Diminuição da absorção intestinal; deficiência nutricional, má- absorção; terapia com antiácidos; aumento da perda renal; raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X; osteomalácia hipofosfatêmica tumoral; doenças de depósitos.

Doença da matriz óssea

Hipofosfatesia, fibrogenesis imperfecta, osteomalácia axial.

Inibidores da mineralização

Alumínio; bifosfonatos.

4. Metástases ósseas: cerca de um terço dos pacientes com câncer têm metástases ósseas do seu tumor primitivo. São particularmente comuns em pacientes com câncer de mama (73%), próstata (68%) e pulmão (36%). As conseqüências clínicas das metástases ósseas são hipercalcemia, dor óssea, fraturas patológicas e compressão medular. Diversos estudos mostram que pacientes com metástases ósseas têm concentrações maiores de marcadores bioquímicos ósseos. Alguns autores tentaram implicar a elevação desses marcadores como preditores de metástases, entretanto, mais estudos são necessários para que se defina a importância clínica dos MOB nas metástases ósseas (18,50, 71).

Referências:

- 1- Brown EM. Physiology of Calcium Metabolism. in Becker KL editor. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001:478-489.
- 2- Mundy GR, Guise TA. Hormonal Control of Calcium Homeostasis. Clin Chem 1999;45:1347-1352.
- 3- Brown EM. Homeostatic Mechanisms Regulating Extracellular and intracellular Calcium Metabolism. The Parathyroids. Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA editors. Raven Press, Ltd. New York. 1994:15-54.
- 4- Dessauer A. Analytical requirements for biochemical bone marker. Scand J Clin Lab Invest. 1997; 227: 84-9.
- 5- Endres DB, Rude RK. Mineral and bone metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz. Fundamentals of clinical Chemistry. 5ed. 2001; 795-821.
- 6- Hanson DA, Weis MAE, Boonen AM, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantification of type-I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. J Bone Min Res. 1992; 7: 1251-58.

- 7- Baran DT, Fauikner KG, Genant HK, et ai. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. *CaicifTissue Int.* 1997; 61:433-440.
- 8- Watts NB. Clinicaí utiitiyofbiochemicaí markers of bone remodeiing. *Clin Chem.* 1999; 45: 1359-68.
- 9- Deimas PD, Christiansen C, Mann KG, Price PA. Bone Gia protein (osteocaicin) assay standartization report. *J Bone Mineral Res.* 1990; 5:5.-li.
- 10- Easteii R, Deimas PD, Hodgson SF, et ai. Bone formation rate in older normal women: concurrent assessment with bone histomorphometry, caicium kinetics, and biochemicaí markers. *J Clin Endocrinol Met.* 1988; 67: 741-8.
- 11- Rosen CJ, Tenenhouse. Biochemicaí markers of bone turnover: a look at aboratory tests that reflect bone status. *Postgrad Med.* 1998; 11)4: 101-114.
- 12- Delmas PD, Easteii R, Garnero P, et ai. The use of biochemicaí markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of ScientificAdvisors of the internatonaí Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000; ii: S2-i 7.20
- 13- Saraiva GL, Lazaretti-Castro M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2002; 46: 72-78.
- 14- Eriksen EF. Normal and pathologiocal remodeiing of human trabecuiar bone: three dimensionai reconstruction of remodeiing sequence in normais and metaboiic bone disease. *Endocr Rev.* 1986; 7: 379-408.
- 15- Jacobs DS, Demott WR, Oxiey DK. Iri: iron. Jacobs DS, Demott WR, Oxiey DK. *Laboratory test handbook.* 5th 2001.2034
- 16- Ebeeing PR, Atley LM, (3uthrie JR, et ai. Bone turnover markes and bone density across menopausai transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3366-71.
- 17- Rauch E, Georg M, Stabrey A, et ai. Coliagen markers deoxyypyridinoiine and hydroxyiisine giycosides: pediatric reference data and use for growth prediction iri Growth hormone deficient children. *Clin Chem.* 2002; 48: 315-22.
- 18- Milier PD, Baran DT, Biiezikian JP, et ai. Practical clinicaí appiication of biochemicaí markers of bone turnover. *J Ciin Densitometry.* 1999; 2: 323-42.
- 19- Rauch E, Middeimann, Cagnoii M, etai. Comparison of total aikaiine phosphatase and three assays for bone-specific aikaiine phosphatase iri chiidhood and adolescence. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 583-7.
- 20- Fassbender WJ, Steinhauer B, Stracke H, et ai. Validation of a new automated immunoassay for measurement of intactosteocaicin. *Clin Lab.* 2002; 48:31-8.
- 21- Marcus R, Hoiioaway L, Weiis B. Turnover markers oniy weakiy predict bone response to estrogen: the postmenopausai. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: S103.
- 22- Bauer DC, Black DM, etai. Biochemical markers predictspine but not hip BDM response to alendronate. *J Bone Miner Res.* 1997;12: Si50.
- 23- Garnero P, Hausherr E, et ai. Markers of bone reabsortion predict hip fracture in eideriy women. *J Bone Miner Res.* 1996; li: 1531-8.
- 24- Van Daeie PLA, Seibei ì4J, et ai. Case-controi anaiysis of bone resorptive markers, disabiitiy, and hip fracture risc. *Br Mcd J.* 1996; 312: 482-3.
- 25- Chesnut OH, et ai. Hormane repiacement therapy in postmenopausai women: urinary N-teiapeptide oftype 1 coliagen monitors therapheutic effect and predicts response of bone mineral bone density. *Am J Med.* 1997; 102:29-37.
- 26- Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, et ai. Early changes in biochemicaí markers of bane turnover predict the longterm response to aiendronate therapy in representative elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3537-40.
- 27- Chaiiurkit LR, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, et ai. Biochemical markers of bane turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausai women: na experiance in a clinicaí laboratory. *Olin Chem.*

2001; 47: 1083-1088.

28- Garnero P, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1693-700.

29- Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, et al. A 1-year prospective study on the relation between Physical activity, markers of bone metabolism, and bone acquisition in peripubertal girls. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3726-32.

30- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New Engl J Med.* 2000; 343: 604-610.

31- Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, et al. Clinical evaluation of Elecsys beta-OrassLaps serum assay, a new assay for degradation products of type 1 collagen C-terminal peptides. *Clin Chem.* 2001 ; 47: 1410-4.

32- Meunier PJ, Siosman DO, Deimas PD. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis a 2 year randomized placebo controlled trial. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2002. 87: 2060-2066.

33- Pecherstorfer M, Zimmer-Roth T, Schilling T, et al. The diagnostic value of pyridium cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 97-103.

34- Rosen HN, Dresner-Pollak R, Moses AO, et al. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-terminal peptides of type I collagen as a marker of bone turnover. *Calcified Tissue International.* 1994; 54: 26-9.

35- Marshall LA, et al. Urinary N-terminal peptides to monitor bone resorption while on GnRH agonist therapy. *Obstetrics & Gynecology.* 1996; 87: 350-54.

36- Riggs BL, He Y-F, Davis JW, et al. Normal ranges for bone loss rates. *Bone Miner.* 1994; 26: 169-180.

37- Seibel MJ, Lang M, Geisenkeuser W-J. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. 2001; 47: 1443-50.

38- Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover: why theory, research, and clinical practice are still in conflict. *Clin Chem.* 2001; 47: 1347-49.

39- Ju HSJ, Leung S, Brown B, et al. Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. *Clin Chem.* 1997; 43: 1570-76.

40- Rapuri PB, Kinyamu K, Gallagher JO, et al. Seasonal changes in calcitropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2024-32.

41- Bauboin O, Cohen-Solal ME, Beaudreuil J., et al. Genetic and environmental factors affect bone density variances of families of men and women with osteoporosis. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2002. 87: 2053-59.

42- Cummings SR, Meiton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002; 359: 1761-66.

43- Meiton LJ. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. *J. Bone Mineral Res.* 2000; 15: 2309-14.

44- Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, et al. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Ann Intern Med.* 1991; 115: 837-42.

45- Looker AC, Orwoll ES, Johnson CC, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 1761-8.

46- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002; 359: 1841-50.

47- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002; 359: 1929-36.

48- Tabensky A, Duan Y, Edmonds J, et al. The contribution of reduced peak accrual of bone and age-related bone loss to osteoporosis at the spine and hip. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1101-07.

49- Nguyen TV, Eisman JA. Genetics of fracture: challenges and opportunities. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1253-56.

- 50- Deimas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis *Lancet*. 2002; 359: 2018-26.
- 51-Group for the women's health initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 2002;288:321-33.
- 52- Demers LM. Biochemical markers in the management of patients with metastatic bone disease. *Clin Chem*. 1999; 45: 113 1-32.
- 53- Dawson-Hughes B, Dalai GE, Kraai EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1990; 323: 878-83.
- 54- Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 1995; 98: 331-35.
- 55-The Writing Group for PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *JAMA*. 1996; 276: 1389-96.
- 56- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1141-46.
- 57- Deimas PD. Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997; 7: S3-7.
- 58-Waish BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 1998;279; 1445-51.
- 59- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial effect of alendronate on the risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- 60- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1434-41.
- 61- McCaughey MR, Geusens P, Millier PD, et al. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*. 2001; 344: 333-40.
- 62-Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the more randomized trial. *JAMA*. 1999; 281: 2189-97.
- 63- Schnitzer T, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg/daily in the treatment of osteoporosis. *Aging*. 2000; 12: 1.
- 64- Basha B, et al. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med*. 2000; 108:296.
- 65- Thomas MK. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29: 6 11-27.
- 66- Johnson CA. Analysis of renal bone disease treatment in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 1270-7.
- 67-Monier-Faugere MC. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. 2000; 11: 1093-9.
- 68- Carini RG. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:160-6.
- 69- Altam RD, et al. Prevalence of pelvic Paget's Disease of bone in the United States. *J Bone Mm Res*. 2000; 15:461.
- 70-Rahman M, et al. Chronic renal insufficiency: a diagnostic and therapeutic approach. *Arch intern Med*. 1998; 158:1743.
- 71- MoliabashyA. The mechanism of metastasis. *Orthop Clin NorthAm*. 2000;31:529-35.
- 72- Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, et al. Clinical evaluation of Elecsys Beta-Crosslaps Serum Assay, a New Assay for degradation products of type I Collagen C-terminal peptides. *Clin Chem*. 2001; 47: 8: 1410-11.

Desde os anos 90, os bisfosfonatos são utilizados como medicamentos controladores da osteopenia na prevenção da osteoporose humana. Os bisfosfonatos representam uma nova classe de drogas que agem sobre o metabolismo ósseo. Ao serem incorporados na matriz óssea em mineralização, juntamente com os íons minerais, como por exemplo o cálcio, as moléculas de bisfosfonatos tomam parte na estrutura óssea que será, em um futuro próximo, reabsorvida durante a remodelação natural do esqueleto. Mas as moléculas de bisfosfonatos ao serem transportadas via transcitose pelos clastos, induzem eventos bioquímicos capazes de iniciar a sua apoptose. Esta forma de morte natural na qual as células são mortas por fragmentação estrutural sem derramamento enzimático ou molecular que induza a inflamação reduz o índice de reabsorção óssea e sua velocidade de remodelação. Desta forma os bisfosfonatos contribuem no controle de um turnover ósseo acelerado, prevenindo a osteopenia e a osteoporose. No livro Evidências Científicas em Estética e Osseointegração-Maurício Andrade Barreto e Luis Rogério Duarte dedicam um capítulo para os Bisfosfonatos na prática da Implantodontia:

Apresentação dos Bisfosfonatos

Os pirofosfatos (P-O-P) são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção ósseas, naturalmente presentes no soro e na urina. A precipitação de fosfato de cálcio no plasma e na urina pode ser atribuída, em parte, a atividade inibidora dos pirofosfatos inorgânicos. Os pirofosfatos impedem a cristalização do fosfato de cálcio nas soluções e sua dissolução *in vitro*; já em *in vivo* inibem as calcificações ectópicas nas artérias, na pele e em outros órgãos. Esses efeitos são observados quando administrados na forma parenteral sem influenciar nas reabsorções ósseas imediatas. Desta forma passaram a ser empregados como reguladores de calcificações e de descalcificações *in vivo*. Os efeitos terapêuticos porém, não se mostravam satisfatórios devido à sua inatividade quando administrados via bucal e à rápida hidrólise, quando aplicados via parenteral. No início da década de 60, o suíço Fleish e seus colegas incrementaram a utilização terapêutica dos bisfosfonatos. Após mais de três décadas de pesquisas e desenvolvimento, os bisfosfonatos tornaram-se indispensáveis no tratamento de doenças ósseas, tanto benignas quanto malignas. Essas drogas são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por clastos e são efetivas na redução das concentrações de cálcio no soro de pacientes com hipercalcemia maligna. Além disso, constituem uma nova modalidade de tratamento para metástases ósseas, reduzindo a quantidade e o índice de complicações esqueléticas no mieloma múltiplo e no câncer de mama avançado, bem como aliviam a dor óssea causada por metástases de vários tumores sólidos, com conseqüente aumento da qualidade de vida do paciente.

A apoptose, ou morte celular programada, foi descrita nos clastos há muitos anos e talvez seja a via normal de morte dessas células. O tempo de vida dos clastos, estimado a partir de estudos microscópicos, é de duas a quatro semanas *in vivo* e de, no máximo, duas semanas *in vitro*.

Durante a reabsorção óssea os bisfosfonatos incorporados ao osso são liberados na lacuna de Howship e internalizados nos clastos por endocitose, afetando-os diretamente. Após esse fenômeno, os clastos perdem sua parte ativa enrugada e inicia-se a quebra do seu citoesqueleto, desmobilizando a atividade celular reabsorptiva.

Em cultura de células, foi constatado que os bisfosfonatos controlam a reabsorção atuando sobre os osteoblastos e osteócitos, inibindo a apoptose destas células. Os clastos são derivados de precursores hematopoiéticos da linhagem monócito/macrófago e constituem as células primárias da reabsorção óssea, bem como pivôs da remodelação óssea normal e patológica em ação conjunta com os osteoblastos.

A ação sobre os clastos também pode advir da inibição da adesão dos clastos às superfícies ósseas. Além dos efeitos diretos nos clastos, reporta-se que os bisfosfonatos

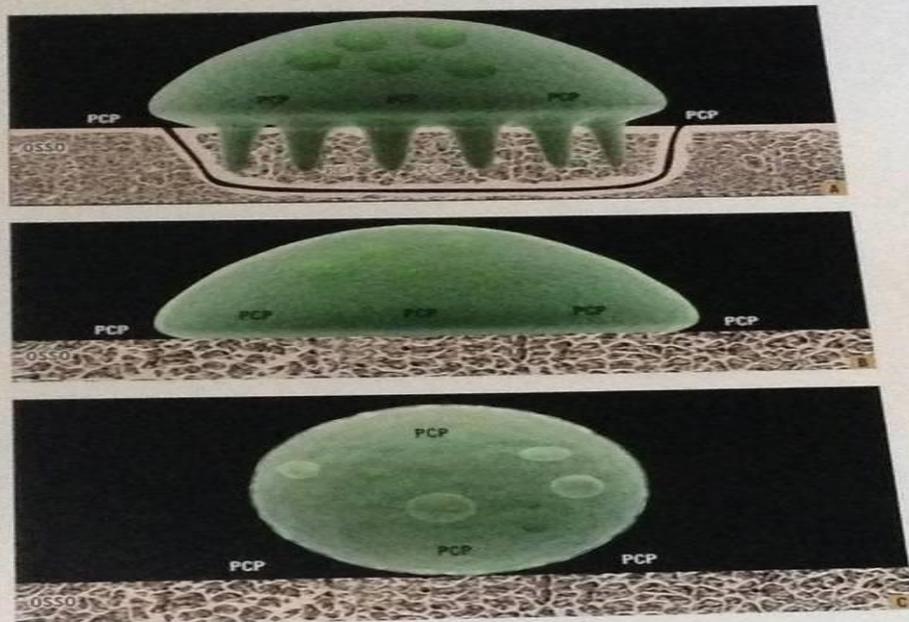


FIG.02 A-C Mecanismo pelo qual os bisfosfonatos afetam a capacidade reabsortiva dos clastos, induzindo à apoptose, proposto por Russel e Rogers, em 1999. Incorporação de bisfosfonatos pelos clastos durante reabsorção óssea (A). Perda da função reabsortiva (B). Apoptose (C).

inibem a reabsorção óssea indiretamente, pelos osteoblastos, alterando a função dos clastos, já que estas células gerenciam as unidades osteorremodeladoras, comandando o recrutamento de clastos para as superfícies ósseas. Diversos estudos têm atribuído uma ação específica dos bisfosfonatos sobre os osteoblastos, especialmente do clodronato, que em doses relativamente menores do que as redutoras ou preventivas da reabsorção óssea podem apresentar um efeito na diferenciação de osteoblastos, estimulando a neoformação óssea.

Os bisfosfonatos promoveriam a secreção de fatores osteoblásticos que inibem a formação de clastos e sua atividade.

Dentre os possíveis mecanismos de ação dos bisfosfonatos na fisiologia óssea destacam-se as seguintes afirmações :

- Interferem ou alteram o citoesqueleto de células clásticas
- Interferem na membrana celular dos clastos, especialmente nas bordas pregueadas
- Diminuem a proteína tirosina fosfatase
- Induzem os clastos a apoptose
- Inibem a adesão dos clastos ao osso
- Inibem o bombeamento de prótons dos clastos
- Inibem a formação de clastos
- Atuam nos osteoblastos inibindo o estimulador do recrutamento de células clásticas
- Atuam nos osteoblastos estimulando o inibidor do recrutamento de células clásticas
- Atuam nos osteoblastos inibindo a atividade dos clastos

Os bisfosfonatos dividem-se em dois subgrupos, dependendo da presença ou não de nitrogênio, que torna as drogas mais lipofílicas, absorvíveis e estáveis. Pesquisas recentes sugerem que os primeiros bisfosfonatos usados clinicamente e não aminados (etidronato e clodronato) são metabolizados em análogos citotóxicos de ATP, sendo estes os responsáveis pela inibição da atividade dos osteoclastos.

Por outro lado, os bisfosfonatos aminados, mais novos e potentes - pamidronato, ibandronato, alendronato e zoledronato - induzem apoptose dos osteoclastos. Os fármacos dessa classe, que contém um átomo de nitrogênio primário em uma cadeia alquílica (pamidronato e alendronato), podem ser de 10 a 100 vezes mais potentes que o etidronato e o clodronato, enquanto os derivados desses compostos que contêm um nitrogênio terciário (ibandronato e olpadronato) são geralmente, mais potentes em inibir a reabsorção óssea.

Entre os bisfosfonatos mais potentes estão os que contêm o átomo de nitrogênio em um anel heterocíclico (risedronato e zoledronato).

Os primeiros bisfosfonatos aprovados para uso terapêutico foram o clodronato dissódico (doença de Paget), o pamidronato dissódico (doença de Paget), o alendronato de sódio (osteoporose) e o risedronato de sódio (osteoporose). O zoledronato encontra-se em fase experimental para tratamento de câncer de próstata. Além do emprego nessas disfunções, estes compostos podem ser utilizados em hipercalcemia maligna e metástase óssea.

Em razão de sua propriedade anti-reabsortiva, os bisfosfonatos também estão sendo investigados como inibidores da destruição das articulações com possível uso no tratamento da artrite reumatóide. Além de sua capacidade de inibir a reabsorção óssea, mostraram atividade anti-inflamatória em modelos animais de artrite reumatóide, bem como em humanos.

Várias pesquisas demonstraram que os bisfosfonatos também possuem efeito em outras células, além dos osteoclastos, incluindo as células tumorais. Já há uma quantidade considerável de pesquisas *in vitro* demonstrando que os bisfosfonatos apresentam ação

citostática, inibindo a proliferação celular, induzindo a apoptose, inibindo a adesão e a invasividade de células tumorais. Interferem no processo metastático, demonstrando efeito na secreção de fatores de crescimento e citocinas e inibindo a angiogênese tumoral.

Em função da elevada prevalência de prescrição dos bisfosfonatos na população com alterações ósseas brandas, as pesquisas básicas concentraram-se na previsão do impacto que diferentes tipos de bisfosfonatos produzem em diferentes indivíduos.

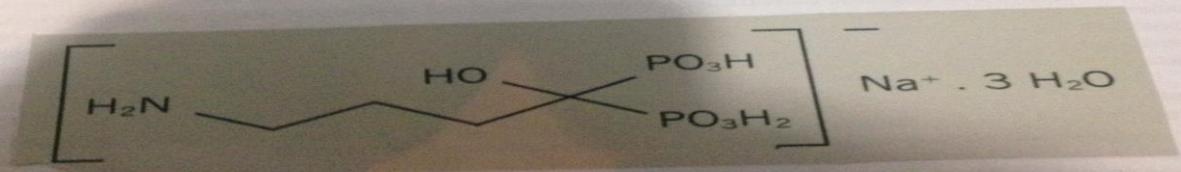
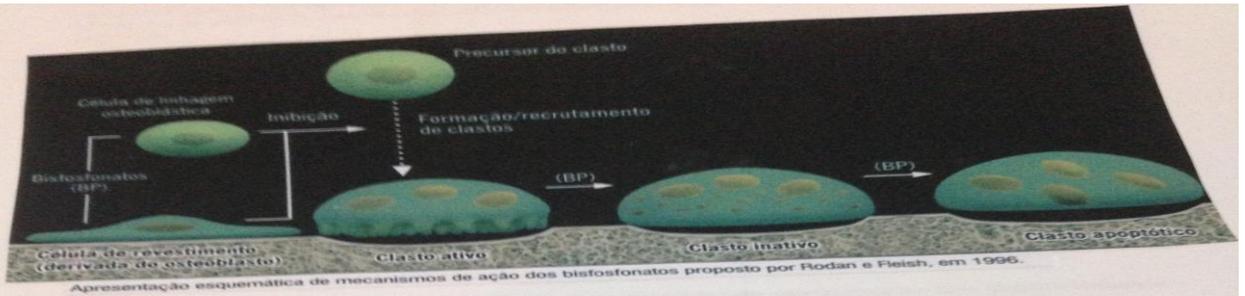
A escala crescente da potência anti-reabsortiva, representada em número de vezes, para cada um dos diferentes bisfosfonatos, pode ser assim seqüenciada:

BIFOSFONATOS	NUMERO DE VEZES
ETIDRONATO	1
CLODRONATO	10
TILUDRONATO	10
PAMIDRONATO	100
ZOLEDRONATO	850
ALENDRONATO	1000
RISEDRONATO	5000
IBANDRONATO	10000
OLPADRONATO	10000

São também promissoras as novas perspectivas de conjugação dos bisfosfonatos com outros fármacos, como corticosteróides, anti-inflamatórios e outros cuja administração repetidamente é inevitável, muitas vezes lesando o trato gastrointestinal. A utilização do sistema bisfosfonato como transportados de fármacos para os ossos apresenta vantagens promovendo a liberação lenta de medicamentos de meia vida curtos e evitando efeitos tóxicos gastrointestinais sucessivos, portanto, reduzindo o número de administrações. A pequena taxa de absorção verificada no trato gastrointestinal é atribuída a pouca afinidade dos bisfosfonatos com os lipídios, responsáveis pelo transporte celular através das barreiras epiteliais. Os bisfosfonatos circulantes desaparecem rapidamente do plasma e aproximadamente a metade é capturada pelo osso, sendo o restante excretado sem modificações pelos rins. Uma vez absorvidos pelos tecidos ósseos, sua eliminação ocorre lentamente e, mesmo assim, somente quando houver um processo de reabsorção desse tecido. Esse fato explica a longa durabilidade dos bisfosfonatos nos ossos, superior a seis meses na espécie humana.

A chave da ação farmacológica clínica dos bisfosfonatos consiste na inibição da reabsorção óssea. Quando atingem a circulação, os bisfosfonatos são rapidamente excretados pelo rim. Pela afinidade à hidroxiapatita ocorre um depósito destes compostos onde o osso é exposto durante a sua aposição e reabsorção. Este mecanismo explica a ação farmacológica destes compostos nos tecidos mineralizados, especialmente no osso. Portanto, a liberação dos bisfosfonatos ocorre principalmente quando há a reabsorção do osso onde o bisfosfonato foi incorporado. Após dez anos de tratamento ativo pode-se detectar uma liberação de 25% da dosagem diária absorvida, dependendo do local do esqueleto.

A remodelação óssea otimiza a estrutura e forma do osso adaptando-o as demandas de forças mecânicas decorrentes da utilização do esqueleto, tanto em nível macro como microscópico. Este equilíbrio adaptativo às forças mecânicas ocorre tanto na cortical



Estrutura química do alendronato: o bisfosfonato mais utilizado e testado.

quanto no trabeculado ósseo, podendo ser denominado de homeostasia da massa óssea.

Pode-se afirmar que os bisfosfonatos promovem, a longo prazo, um aumento da massa óssea, pois a formação excede a reabsorção. Este aumento de massa óssea pode ser notado em um período relativamente rápido, aproximadamente de quatro a seis meses. Este decréscimo em seu turnover permite que o osso neoformado tenha mais tempo para se mineralizar, aumentando o nível mineral médio do osso.

As reações adversas mais comumente relatadas em decorrência da utilização dos bisfosfonatos incluem desconfortos gástricos e diarreia. Seu uso prolongado sugere a possibilidade de atrofia do timo e dos tecidos linfóides periféricos, urticárias, dores abdominais, dores de cabeça, infecções nas vias aéreas superiores, lesões pulmonares, tromboflebites, paradoxalmente, à inibição da mineralização normal dos ossos, que por sua vez aumenta o risco de fraturas. Essas reações diversificam-se de acordo com o tipo de bisfosfonato utilizado, a dose administrada, o tempo de tratamento e a via de administração.

Há um mercado muito grande, de milhões de dólares, em todo o mundo, para os agentes que possam efetivamente influenciar o processo osteolítico.

Em síntese, entre as indicações clínicas para a utilização dos bisfosfonatos incluem:

- Tratamento de osteoporose pós-menopausa
- Tratamento de mulheres pós-menopausadas com densidade total do osso do quadril abaixo de 650mg/cm
- Tratamento de homens idosos apresentando fraturas ósseas não traumáticas
- Pacientes com osteoporose secundária e terapias com corticosteroides
- Pacientes com doença de Paget
- Aumento da densidade óssea na fibrodisplasia
- Câncer de mama metastático
- Hipercalcemia maligna
- Tratamento de dor óssea
- Redução de complicações esqueléticas em pacientes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo
- Alívio dos sintomas da osteogênese imperfeita
- Outras doenças ósseas apresentando altos índices de reabsorção

Os efeitos dos bisfosfonatos incorporados ao osso podem ser assim relacionados:

- Diminuição da reabsorção óssea
- Aumento da densidade de mineralização
- Aumento do volume e da massa óssea
- Aumento da resistência óssea
- Diminuição do índice de fraturas ósseas
- Efeitos, a longo prazo, ainda desconhecidos

No uso de bisfosfonatos nos tratamentos odontológicos, observa-se uma falta de fundamentação básica para a compreensão de seu mecanismo de ação, de sua aplicabilidade clínica, de seus efeitos colaterais, de sua variação na forma de apresentação e de sua posologia. A falta de conhecimento propicia a geração de mitos, polêmicas e mistificação em qualquer área do saber e com relação aos bisfosfonatos não haveria de ser diferente. Apesar de se tratar de uma medicação há

muito tempo utilizada na Medicina, nos últimos anos o seu emprego tem chamado a atenção dos profissionais da Odontologia. A remodelação óssea é o fenômeno alvo dos bisfosfonatos.

Na remodelação óssea promove-se de um a três milhões de pontos de reabsorção com unidades osteorremodeladoras. Nestes pontos alternam-se estes momentos de reabsorção com outros de neoformação óssea, promovendo a renovação do esqueleto em um espaço de tempo que varia de dois a dez anos, conforme o local do corpo, a faixa etária do paciente e outros fatores condicionantes, como o estilo de vida, gênero e outros. Nos estados caracterizados pela osteopenia e sua conseqüente osteoporose, há uma hiperatividade das unidades osteorremodeladoras, em especial dos clastos, que atuam diretamente sobre a superfície óssea, retirando os íons minerais pela liberação de ácidos na sua interface, via borda ativa. Ao mesmo tempo em que se desmineralizam, os clastos degradam a parte óssea orgânica, ou matriz óssea, pela liberação de enzimas proteolíticas, especialmente a colagenase. O produto dessa desmontagem óssea, como íons, peptídeos, aminoácidos e outros componentes, é transportado para o tecido periférico pelos clastos, através de vesículas citoplasmáticas que se abrem na membrana celular voltada para o oposto de sua interface óssea. Este processo de transporte citoplasmático dos componentes ósseos nos clastos é conhecido como transcitose.

Os efeitos dos bisfosfonatos podem ocorrer em três níveis: tecidual, celular e molecular. No nível tecidual promovem a redução do turnover ósseo, como se demonstrou com a utilização de marcadores bioquímicos. No nível celular os bisfosfonatos reduzem a atividade osteoclástica, pois: inibem o recrutamento destas células para a superfície óssea, inibem a atividade celular, reduzem o tempo de vida celular pela indução à apoptose e alteram a troca mineral na forma físico-química. Ao serem transportadas com a matriz óssea, como por exemplo o cálcio, as moléculas de bisfosfonatos tomam parte da estrutura óssea que será, em um futuro breve, reabsorvida durante a remodelação. Os bisfosfonatos reduzem a extensão das regiões em reabsorção e a profundidade nas áreas erodidas pois diminuem a atividade osteoclástica: inibindo o recrutamento destas células para a superfície óssea, inibindo sua atividade celular, reduzindo seu tempo de vida pela indução à apoptose, alterando a troca mineral durante a reabsorção óssea.

Os bisfosfonatos também tem uma ação específica sobre os osteoblastos, especialmente o clodronato que, em doses relativamente menores do que as redutoras ou preventivas da reabsorção óssea, podem apresentar um efeito na diferenciação de osteoblastos, estimulando a neoformação óssea. Os bisfosfonatos promoveriam a secreção de fatores osteoblásticos que inibiriam a formação de clastos e sua atividade.

Os bisfosfonatos são reguladores da remodelação óssea descontrolada, como ocorre em alguns processos patológicos, dentre os quais os mais conhecidos são a osteopenia e a osteoporose por carência estrogênica, caracterizada como típica da menopausa. Nesses pacientes, o controle na formação e na atividade dos clastos permite um reequilíbrio no processo de formação e reabsorção ósseas, essenciais para a manutenção dos ossos. Os bisfosfonatos não são drogas anti-remodelação óssea, mas sim moduladoras ou reguladoras do processo.

Em pacientes normais os bisfosfonatos não têm como predispor o organismo a uma osteomielite mandibular ou maxilar. Os bisfosfonatos não reduzem a eficiência dos sistemas de defesa como a inflamação e a resposta imunológica.

Contribuindo para o problema clínico da osteonecrose induzida por bisfosfonato temos a ação cumulativa na matriz óssea. Apenas 0,64% dos bisfosfonatos via oral é absorvido no intestino delgado; desta quantidade, 30% a 40% é eliminada pelos rins. Portanto, apenas 0,50% é disponibilizado para o osso. Se o bisfosfonato é tomado

com as refeições, a absorção é ainda mais reduzida (as prescrições para bisfosfonatos orais geralmente instruem os pacientes a ingerir 2 horas antes de uma refeição). A circulação de meia vida dos bisfosfonatos via oral e intravenosa vai de 0,5 horas até um máximo de 2 horas, atestando sua absorção rápida pela matriz óssea.

Doses repetidas se acumulam na matriz óssea e só podem ser removidas mediadas por osteoclastos como parte do ciclo de formação óssea. Portanto a toxicidade óssea por bisfosfonato é dependente tanto da dose quanto do tempo.

Terminologia precisa:

Osteonecrose dos maxilares: relacionada aos bisfosfonatos, é o nome que foi inicialmente utilizado pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais para descrever essa condição. Este nome é impreciso porque o termo além de não ser claro, é mal definido. Ademais, não aborda as causas ou os mecanismos pelos quais os bisfosfonatos levam o osso a necrose.

Osteoquimionecrose: é outro termo usado, que embora seja aproximado; o bisfosfonato seletivamente mata os osteoclastos porque só os osteoclastos entram em contato direto com uma grande quantidade da droga em virtude da sua ingestão durante a reabsorção óssea.

Os bisfosfonatos orais e a osteoporose

A osteoporose é uma doença encontrada principalmente em adultos de mais de 45 anos de idade. Ela ocorre tanto nos homens e mulheres, mas é mais comum e mais grave em mulheres pós-menopáusicas, possivelmente devido aos efeitos da perda de estrogênio sobre a diferenciação de células estaminais, resultando em uma diferenciação de adipócitos sobre a diferenciação dos osteoblastos. É bom lembrar que os homens também produzem estrogênio, embora não em níveis elevados o suficiente para experimentar um declínio tão significativo com a idade significativa, como ocorre com as mulheres após a menopausa. O efeito da osteoporose é um aumento de uma medula fibrogordurosa em detrimento da densidade óssea trabecular. O osso torna-se progressivamente poroso à medida que a espessura das esporas trabeculares diminui e as ligações entre elas são perdidas. O efeito clínico é uma perda de resistência à compressão, que resulta em uma redução da altura do corpo, compressão vertebral, e do risco de sofrer fraturas por pequenos traumas ou mesmo espontaneamente. Estas fraturas curam lentamente e também podem não ser curadas.

A fisiopatologia primária de osteoporose não é o metabolismo do cálcio, mas a remodelação e a renovação óssea. Estudos controlados tem mostrado limitados benefícios de longo prazo do aumento de cálcio na dieta relacionado com a densidade mineral óssea (DMO) e na prevenção de complicações.

A medida da osteopenia e da osteoporose mais utilizada é o raio x de dupla energia, que produz valores de DMO. A Organização Mundial de Saúde e cerca de todos os grandes ensaios clínicos adotaram esta medida como um padrão para determinar a eficácia dos bisfosfonatos e das terapias alternativas. Também é utilizada em grandes estudos clínicos epidemiológicos, para avaliar o risco para a fratura de quadril ou fratura vertebral, e pelos médicos, para diagnosticar osteopenia e osteoporose. O valor de referência padrão, conhecido como pico de densidade óssea, é específico para raça e sexo e o valor se baseia para uma mulher adulta jovem com a idade de 22 anos \pm 2 anos. Os menores valores de DMO de início conclusão (na idade de 85) são encontrados em mulheres brancas, enquanto que a taxa média de declínio é semelhante em ambas as raças e sexos até por volta de 45 anos. Nessa idade a taxa de declínio do DMO cresce mais acentuadamente para as mulheres brancas e mulheres negras como um resultado

do declínio nos níveis de estrogênio pós-menopausa. No entanto, como as mulheres brancas começam em um DMO inicial mais baixo, elas representam o grupo de maior risco após a menopausa. A perda de DMO também é um fenômeno que em geral está relacionado com a idade.

Um diagnóstico de osteopenia ou osteoporose é arbitrariamente designado como uma determinada taxa de declínio dos valores do pico de DMO.

Um valor-medida T (T-score) é calculado como o número de desvios padrão abaixo do pico de densidade mineral óssea média da mulher jovem branca na qual o padrão (standard) se baseia. Um Z-medida (Z-score) é calculado como o número de desvios padrão abaixo do pico médio de DMO de um adulto jovem de mesmo sexo e raça. A OMS designa como osso “normal” o que tem um melhor escore T de -1 (ou seja, menos de um desvio padrão abaixo do valor médio de pico de densidade óssea de uma jovem mulher branca). A osteopenia é designada como o osso que tem um T-score entre -1 e -2,5 e osteoporose com um T-score de menos que -2,5. A OMS define osteoporose grave como a osteoporose que inclui a presença do que era anteriormente referido como uma fratura não traumática, mas que agora é referido como uma fratura de fragilidade. Estas médias são baseadas especificamente sobre o DMO máximo de jovens mulheres brancas. As deficiências dessa definições e de seu valor não devem ser ignoradas. Primeiro, o T-score não prevê fraturas nem se correlaciona com a progressão da osteopenia ou osteoporose. Em segundo lugar, o termo osteopenia não se refere a uma doença realmente e nenhum bisfosfonato ou outra droga é liberada pela FDA para tratar osteopenia. Terceiro, se um desvio-padrão da DMO a partir do pico em mulheres brancas de 22 anos de idade, demarcado percentil 16, então, por definição, 16% de todas as mulheres, mesmo na idade de 22 anos, tem osteopenia, além disso se avaliadas na idade de 80 anos, todas as mulheres teriam osteopenia ou osteoporose. Em virtude dos bisfosfonatos orais serem medidos de acordo com sua capacidade de estabilizar ou melhorar os valores de DMO, então eles podem ser de eficácia apenas limitada. Os bisfosfonatos não adicionam novo osso, ao contrário, eles realmente inibem a formação de novo osso. Seu mecanismo de ação é preservar e fortalecer o osso existente, aumentando a sua mineralização, portanto a melhoria nos valores da DMO. Tudo isso é pra dizer que a DMO apresenta um meio de rastreamento bruto da osteopenia e da osteoporose e que os bisfosfonatos realmente não tratam o componente mais importante da osteopenia e da osteoporose que é a fratura. No entanto, apesar dessas deficiências, T-scores e Z-scores representam ferramentas úteis na tomada de decisão no gerenciamento clínico da osteoporose no contexto da história médica completa, história do medicamento, sexo, idade...

Estima-se que mais de 14 mil mulheres, somente nos Estados Unidos são tratadas anualmente para a osteoporose com um bisfosfonato oral e frente as evidências não pode-se esquecer dos efeitos cumulativos de uso a longo prazo de bisfosfonatos e a maior incidência de casos de osteonecrose dos maxilares relacionados ao uso de bisfosfonato oral por mais de 3 anos.

No osso alveolar, os efeitos dos bisfosfonatos ocorrem no nível tecidual e celular. No nível tecidual, promovem a redução do turnover ósseo, mostrado por marcadores bioquímicos, demonstrando redução na extensão das regiões de reabsorção óssea e na profundidade das áreas reabsorvidas.

No nível celular, os bisfosfonatos reduzem a atividade dos clastos ao inibirem a atividade e o recrutamento destas células para a superfície óssea, ao induzirem estas células a apoptose e ao alternarem a troca mineral na forma físico-química. Os bisfosfonatos incorporados ao osso são liberados na lacuna de Howship e internalizados nos clastos por endocitose, afetando-os diretamente. Após esse fenômeno

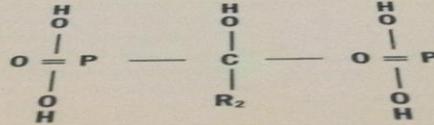
os clastos perdem sua borda ativa enrugada e inicia-se a quebra do seu citoesqueleto, desmobilizando a atividade celular reabsortiva e promovendo sua apoptose.

Sabe-se que os efeitos sistêmicos dos bisfosfonatos não são imediatos e que, apesar das propriedades de inibir a calcificação *in vitro*, percebe-se que para ocorrer uma inibição eficaz da reabsorção óssea a administração dessa droga deve ser prolongada.

Os bisfosfonatos inibem as reabsorções quando incorporados as estruturas mineralizadas. Uma vez incorporados, os bisfosfonatos são liberados apenas quando essas estruturas são reabsorvidas.

Em condições patológicas, a perda do osso alveolar se relaciona as alterações no equilíbrio normal entre a reabsorção e a formação óssea. Agentes terapêuticos capazes de impedir as reabsorções e de acelerar as aposições podem funcionar como protetores da perda de osso nas doenças periodontais, por exemplo.

Em pacientes com neoplasias malignas, a reabsorção óssea está muito acelerada e a taxa sérica de cálcio elevadíssima, colocando em risco a vida deste paciente e por isso mesmo, essa condição é conhecida como hipercalemia maligna, um estado muito doloroso. Os bisfosfonatos conseguem controlar essa reabsorção óssea desordenada e assim diminuir ou eliminar a hipercalemia maligna. Durante o período de tratamento das neoplasias o doente apresenta uma baixa capacidade reacional frente ao menor agente agressor, principalmente os microbianos. Muito mais ainda, os tecidos irradiados apresentam capacidade reacional reduzida, particularmente, os de natureza óssea, predispondo maxila e mandíbula a um tipo especial de osteomielite conhecido como osteonecrose.



OH Grupo que se liga a hidroxiapatita.
P-C-P Necessário para a ligação irreversível da hidroxiapatita. A remodelação faz o bifosfonato incapaz de ser hidrolisado sendo essencial para atividade biológica.
R₂ Ligação que determina a potência. O lado que contém nitrogênio é mais potente.

A química básica de um bisfosfonato explica a sua afinidade com o osso, longa meia-vida e potência.

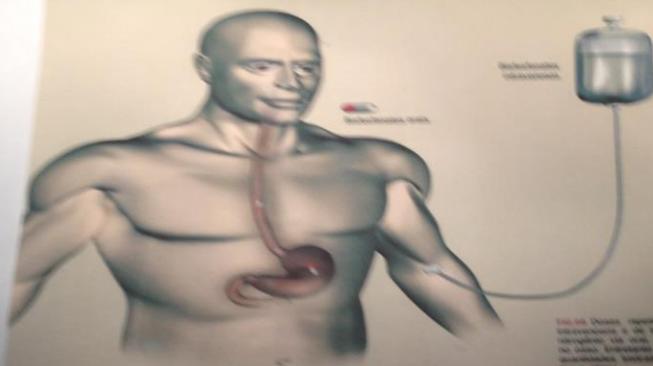
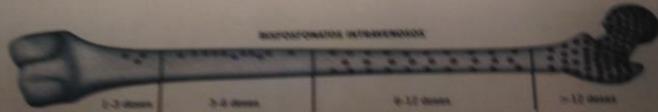
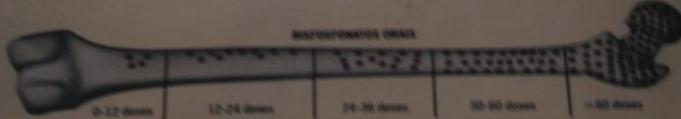


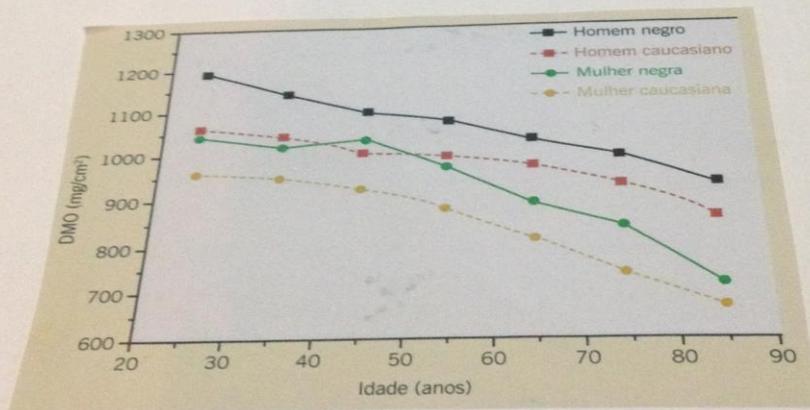
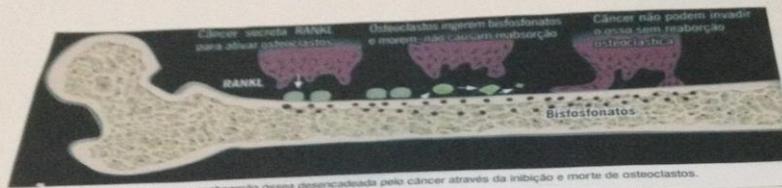
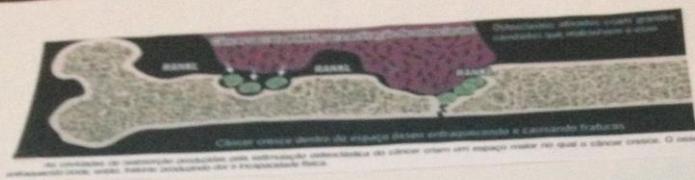
Fig. 104. Técnica de infusión de medicamentos intravenosos. Se un medicamento contenido en un frasco, se introduce en un frasco de solución y se conecta al sistema de infusión. Se indica la técnica de infusión de un medicamento.

INFUSIONES INTRAVENOSAS

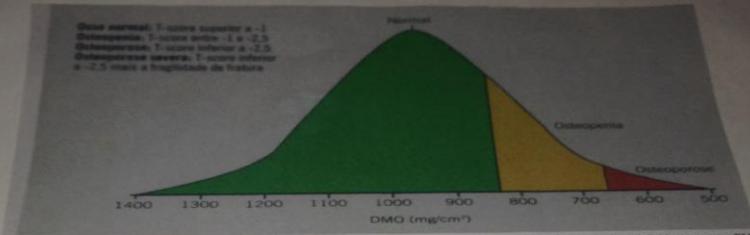


INFUSIONES ORALES

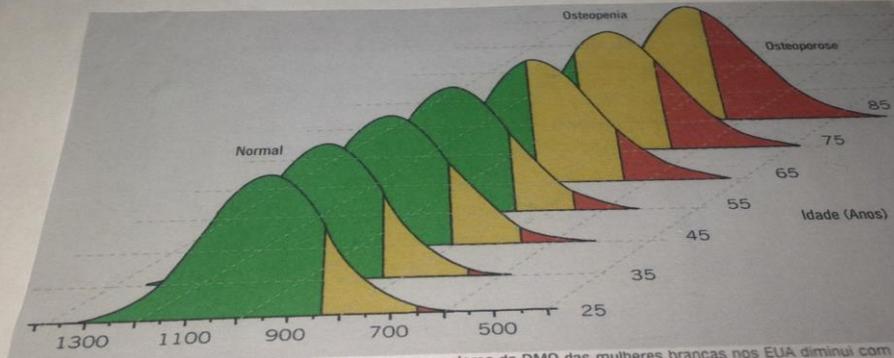




Valores de DMO decrescem com o avanço da idade e tem variáveis levando em consideração o gênero e a raça.



A Organização Mundial da Saúde define osteopenia e osteoporose com base em valores de DMO. A osteopenia é definida como uma DMO que está entre 1 e 2,5 desvios-padrão a partir de uma média máxima de densidade óssea (e.g. T-score valor de -1 a -2,5) e a osteoporose como uma DMO que é mais do que 2,5 desvios-padrão de uma média máxima da densidade óssea (e.g. T-score menor do que -2,5).

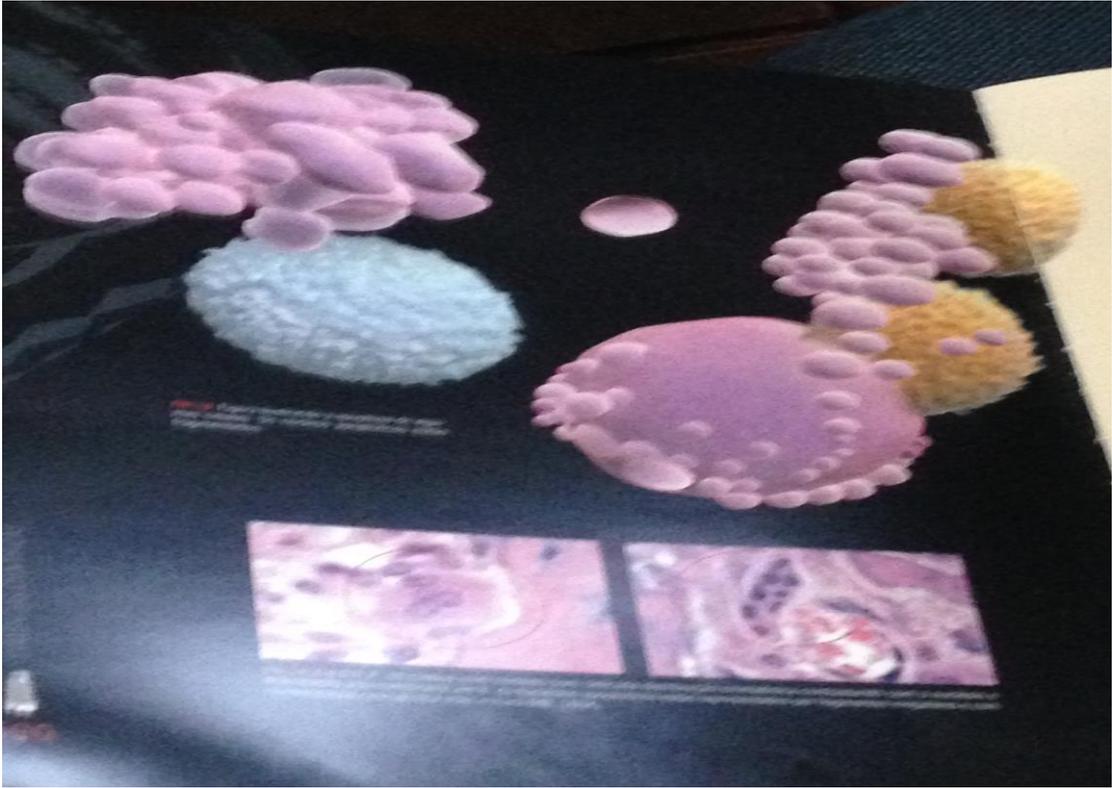


As curvas em forma de sino correspondentes aos valores de DMO das mulheres brancas nos EUA diminui com o avançar da idade colocando mais mulheres nas categorias de osteopenia e osteoporose.

2-REVISÃO DA LITERATURA

Pesquisas tem sido realizadas *in vitro* e *in vivo* com a finalidade de esclarecer como ocorrem falhas na remodelação óssea em situações em que prepondera a reabsorção implicando em comprometimento de células ósseas e deflagrando uma perda da homeostasia óssea e conseqüente perda de implantes dentários.

FRANCISCHETO et al(1993)realizaram uma revisão de literatura quanto a influência da osteoporose como condição e fator a ser considerado na contra-indicação dos implantes osseointegrados.A densitometria óssea foi utilizada para fazer o diagnóstico e monitoramento da massa óssea do paciente implantado.O maior desafio em implantes dentários até então corresponde a presença de complicações na osseointegração.Dentre as condições gerais do paciente pouca atenção tem sido dispensada a osteoporose que é uma condição patológica caracterizada por redução da massa óssea com desorganização da arquitetura trabecular e que predispõe á fratura.Histologicamente observa-se nessa circunstância uma redução da espessura e do número de trabéculas ósseas,fato esse que diminui drasticamente o potencial osteoblástico.Durante a preparação do leito ósseo receptor para um implante osseointegrado observou-se que um processo de necrose óssea esteve,inicialmente ,sempre presente e que o mesmo foi substituído posteriormente por um novo osso.Considerando-se esse processo vital para obtenção da osseointegração,nas condições de osteoporose o processo de renovação óssea pode ser comprometido em maior ou menor intensidade,impedindo ou retardando a osseointegração.O centro histofisiológico da remodelação óssea está atrelado á relação de intimidade na atividade dos osteoblastos e osteoclastos.Para sua atividade metabólica os osteoclastos requerem a presença de paratormônio.A hipocalcemia é um dos fatores inibidores desta,bem como o estrogênio e a calcitonina,por exemplo.Os osteoblastos são estimulados pela vitamina D3 e hipocalcemia.Alem dessa interação na remodelação,fatores de regulação modulam a osseointegração.No homem,em condições fisiológicas normais,surgem focos de remodelação no esqueleto,isto é apareceram osteoclastos na superfície da trabécula óssea ou do córtex através de trocas iônicas na interface.Os osteoclastos degradam partes do tecido ósseo



formando lacunas de reabsorção. Seguidamente ocorre uma invasão de osteoblastos na superfície da lacuna, os quais iniciam o processo de síntese da matriz orgânica. Assim sendo, o turnover ósseo dura de três a quatro meses contando do início da reabsorção. Segundo esse parâmetro a osteoporose pode ser dividida em primária e secundária. A primária pode ser do tipo I ou pós-menopausa e tipo II ou senil. A forma secundária é classificada como idiopática. Os autores detectaram que na osteoporose primária a massa óssea começou a decrescer de 0,25% a 1% ao ano aproximadamente, a partir dos 35 anos. Uma análise desta perda óssea no gênero masculino e feminino permitiu concluir que homens têm uma taxa gradual de perda óssea por toda a vida, ao passo que mulheres são expostas a perdas maiores e mais rápidas nos períodos pré e pós menopausa. Isso está relacionado a um rápido aumento de remodelação óssea, de 4 a 8% ao ano. Outros fatores identificados que intensificaram esta perda foram: idade, deficiência estrogênica e hipocalcemia, agravando estas perdas no gênero feminino (chegando a 50%), diferentemente do masculino que atingiu um percentual de 20 a 30%. A osteoporose primária foi correlacionada com 3 fatores básicos: pico da massa óssea por volta dos 40 anos, velocidade de perda desta, tipo de menopausa. Além disso, a dieta pobre em cálcio e rica em proteínas, vida sedentária, história familiar, epilepsia, artrite reumatóide, diabetes, doenças endócrinas, alcoolismo, tabagismo, corticoterapia, menopausa precoce ou cirúrgica deverão ser consideradas também.

Os autores ainda consideraram que na osteoporose tipo I ou pós menopausa observou-se grande atividade dos osteoclastos e osteoblastos (alto turnover), com predomínio da ação osteoclástica, que pode ser ainda mais intensificada pela falência ovariana. Essa ação pode permanecer presente em mulheres mesmo 15 a 20 anos após a menopausa. Assim foi caracterizado que esta forma de osteoporose facilita fraturas, onde esse tipo de formação óssea ocorria, ou seja, no corpo vertebral e radio distal. Já na osteoporose tipo II ou senil, a formação e reabsorção óssea foram lentas (turnover baixo), onde, apesar do predomínio da reabsorção, esta diferiu do tipo I, pois ocorreu uma diminuição da função osteoblástica, o que impediu a regeneração do tecido ósseo reabsorvido. As fraturas que ocorreram após os 70 anos atingiram mais o osso trabecular que o osso cortical, tais como coluna vertebral, colo do fêmur, úmero, pelve e tíbia proximal, acompanhadas de uma característica comum conhecida como hipersifose torácica (corcunda de viúva). A forma secundária, enquanto doença que atinge o metabolismo ósseo pode ser dividida em localizada ou generalizada e atingiu 20% das mulheres e 40% dos homens com fraturas vertebrais.

DAO et al (1993) acreditam que o processo metabólico ósseo ocorra devido a um equilíbrio na reabsorção e na neoformação óssea ou a heterogeneidade anatômica e histopatogênica. Para ele o paciente com osteoporose não seria risco para implante, visto que o fracasso dos implantes não são correlacionados com a idade e gênero. O insucesso estaria relacionado com a área receptora do implante, a qual deve ser analisada criteriosamente por meio de radiografias ou avaliação cirúrgica e não pela condição de um osso distante. Esse fato, segundo a literatura consultada não fornece base teórica e prática significativa para confirmar que a osteoporose é fator de risco para a osseointegração de implantes dentários.

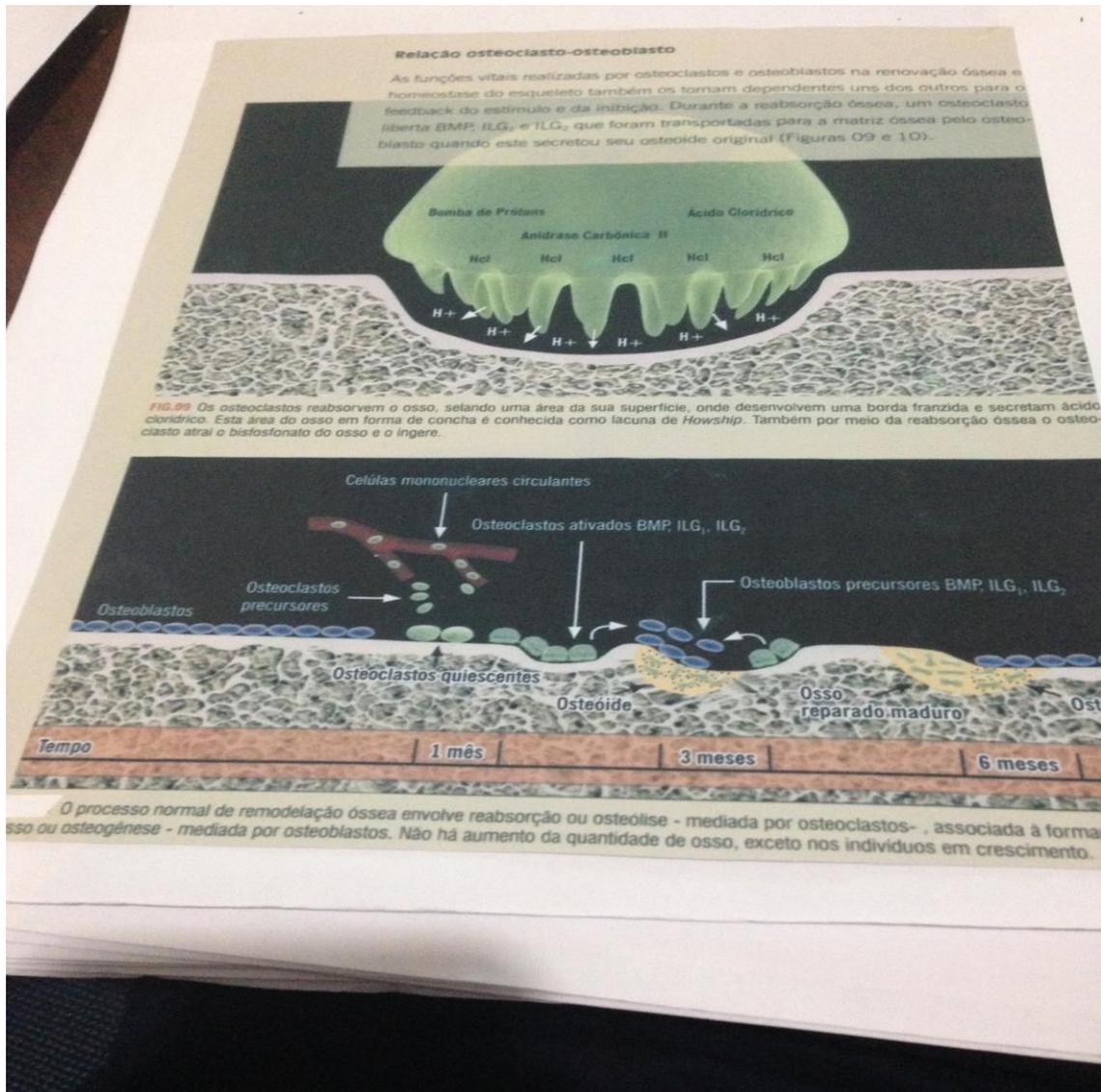
ELSUBEIH & ZARB, em 2002 avaliaram o impacto de determinadas condições sistêmicas, incluindo a osteoporose relacionando com o sucesso ou sobrevivência de implantes orais em pacientes atendidos na Unidade Integrada de Políclínica da Universidade de Toronto. A osteoporose em estudos "in vivo", tanto em humanos como em animais, indicam que a perda do osso está associada com o período pós-menopáusic

e aumento da remodelação óssea. Para investigar o efeito da osteoporose no sucesso de implantes dentários foram examinadas 93 mulheres e 36 homens tratados na UIP. Os critérios de insucesso avaliados foram: falha do implante entre homens e mulheres com menos de 50 anos de idade ou mais velhos, mulheres com menos de 50 anos de idade ou mais velhas. Os resultados demonstraram que a osteoporose foi prevalente em mulheres com pelo menos 50 anos de idade. Os autores concluíram que os pacientes que apresentavam osteoporose e doenças cardiovasculares, diabetes e hipotireoidismo controladas não apresentaram maior risco de falhas do implante, porém pacientes fumantes apresentaram maior risco. Os dentistas devem alertar aos pacientes para interrupção do fumo uma semana antes da cirurgia e da manutenção dessa cessação por mais dois meses após a cirurgia, pois quanto menores forem as variantes de falhas, melhores serão os resultados.

LUIZE et al. (2005) avaliaram os efeitos da deficiência hormonal no período da pré-menopausa nas perdas de massa óssea. Nesta fase a atividade osteoblástica pode apresentar uma desordem frente a condições de osteoporose. De acordo com estudos a deficiência de estrogênio parece provocar a perda da densidade óssea mandibular resultando em menor área de contato titânio-osso afetando qualidade e quantidade de osso ao redor do implante. Acredita-se que o estrógeno protege o osso da ação do hormônio da paratireóide. Quando o turnover ósseo for alto (atividade osteoblástica aumentada) a terapia de reposição hormonal é necessária: hormônios a base de estrógeno bifosfonatos e calcitonina podem reduzir o número de osteoclastos. Quando há um turnover ósseo baixo (deficiência de osteoblastos) a terapia e hormônio de paratireóide, fluoretos de sódio podem contribuir para o aumento da atividade osteoblástica (de acordo com o protocolo experimental). Os bifosfonatos são inibidores da reabsorção óssea, a calcitonina age alterando o metabolismo do cálcio. No entanto os autores concluíram que a osteoporose é um fator importante de risco para a ósseo integração e que esta pode ser parcialmente derivada do fato de se acreditar que a doença está associada com a deficiência de formação óssea comprometendo a capacidade de cicatrização e oposição óssea na interface implante osso. Vários estudos têm buscado uma possível relação com a perda óssea alveolar e sistêmica em pacientes osteoporóticos. Os autores concluíram que a maioria dessas pesquisas considera a osteoporose como uma condição que pode afetar a densidade óssea alveolar, porém não representa um fator de risco na implantodontia desde que haja suficiente massa óssea na região receptora.

NEUKAN et al. (2006) avaliaram os fatores de risco para implantes dentários no âmbito local e sistêmico. Doenças como a diabetes mellitus, osteoporose e problemas vasculares podem interferir na ósseo integração. Pacientes com doenças sistêmicas e, principalmente concomitantes como o diabetes e osteoporose devem ser bem avaliados quanto a terapia a ser utilizada e variações no metabolismo ósseo, com diagnóstico prévio da disfunção da densidade óssea. O metabolismo ósseo, a renovação celular, a maturação a mineralização, vascularização intercelular, matriz e outras condições são relevantes no processo de ósseo integração. As condições locais examinadas para o sucesso do implante foram: estabilidade do implante, travamento, medição do torque de inserção além da densidade óssea horizontal e vertical do rebordo alveolar. Os autores, frente as condições locais e sistêmicas consideradas, concluíram que implantes com regeneração óssea guiada, enxertos autógenos, uso de membranas reabsorvíveis permitem uma melhor ósseo integração e devem ser ponderados no planejamento de

instalação de implantes dentários para melhorar os índices de sucesso principalmete em paciente com doenças sistêmicas.



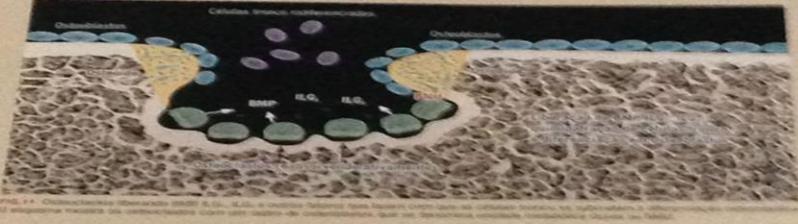


FIG. 14 Osteoblastos liberando BMP, S.G., S.G., e outros fatores para fazer com que as células locais se subdividam e proliferem, e osteócitos, por sua vez, liberam fatores de crescimento que os osteócitos controlam, estimulando ainda os BMP.



FIG. 15 Célula osteocitária e osteoblasto pode regular um ao outro por meio de um sistema complexo de sinalização. Osteoblastos podem estimular osteoclastos pela secreção de RANKL, a qual liga informação da secreção de OPG. Osteoclastos podem controlar osteoblastos por liberação de BMP, S.G., S.G., e outras citocinas.

MONBELLI&CIONCA(2006)revisaram a osteoporose em 17 artigos publicados e observaram que a sua implicação na osseointegração foi pequena,o que,de certa forma não implica em impedimento para colocação de implantes,levando-se em conta a região e o tecido ósseo receptor do implante.

AVOLIO&MARCUCCI(2008)relataram que o tecido ósseo apresenta intenso metabolismo que se caracteriza pela alternância do processo de reabsorção óssea e formação óssea,respectivamente pela ação de osteoclastos e osteoblastos.Estas células são responsáveis pela manutenção da massa óssea,importante no metabolismo de cálcio e fósforo do organismo.No entanto,a remodelação óssea pode ser alterada por determinadas doenças,bem como o uso prolongado de alguns medicamentos,como o uso de bifosfonatos ou reposição hormonal.O resultado do processo de reabsorção,que ocorre no interior da matriz óssea e degradação de componentes da matriz orgânica e ganha a circulação sanguínea,pode ser detectado por meio de exames laboratoriais,os quais permitem mensurar o nível de atividade metabólica deste tecido.A dosagem plasmática do CTX(polipeptideo carboxiterminal do colágeno tipo I),por exemplo,é um exame valioso para avaliação do nível de remodelação óssea nos pacientes com história médica de osteoporose,câncer de mama,próstata ou mieloma múltiplo.O uso de bifosfonato em indivíduos portadores de osteoporose ou complementação profilática de radioterapia e quimioterapia em lesões malignas promove alteração de turnover ósseo.Os fatores que predispõe a isso são diversos,tais como:falta de exposição ao sol e atividade física,deficiência na ingestão de cálcio,progressão da idade,deficiência de estrogênio,consumo de álcool e fumo.Dentre todos os marcadores utilizados pelos autores como passíveis de mensurar a função celular,os mesmos concluíram que o exame de CTX plasmático constitui em um exame laboratorial muito útil para investigação de remodelação óssea do paciente,bem como permite orientar o profissional quanto a melhor oportunidade para intervir junto ao tecido ósseo,minimizando os insucessos clínicos.

NOHLERT et al(2009)viram que a perda óssea pós-menopausa geralmente tem como principal fator a deficiência de estrógeno.a razão para que isso ocorra é a liberação de citocinas locais,fatores de crescimento e uma reação oxidativa específica que geraria estímulos osteoclásticos para a reabsorção.

PASCHOAL et al.,(2009) obtiveram informações a partir de banco de dados pertencentes ao centro de estudo de doenças osteometabólicas do serviço de reumatologia do Hospital Heliópolis.22.902 mulheres que realizaram exames de densitometria óssea no período de setembro de 2005 a janeiro de 2008.Desse grupo,19.381 mulheres(84,6%)não eram portadoras de diabete mellitus,enquanto que 3.521 sim(15,3%).A prevalência de osteoporose nos grupos examinados foi diferente,visto que pacientes com reabsorção óssea acometeu mais mulheres nas últimas décadas e que realmente realizaram a densitometria óssea no período pós-menopáusico(janeiro a setembro de 2008).A prevalência da osteoporose foi na sexta e sétima décadas aumentando em 7,9% a cada incremento de um ano,na faixa de 60 a 80 anos.A função osteoblástica é mais lenta nesse período e estas células não conseguem neofornar osteóide para preenchimento das áreas reabsorvidas pelos osteoclastos.A deficiência de vitamina D(queda da hidroxila renal da vitamina D),que resulta na diminuição da reabsorção renal,promove um aumento dos níveis e da ação do paratormônio e é o outro fator que favorece a reabsorção óssea e quadro clínico da osteoporose.

A qualidade óssea do leito receptor deve apresentar funções fisio-metabólicas adequadas para a osseointegração. Os autores concluíram que o paciente que vai se submeter a tratamento para implantes deve ser criteriosamente avaliado não só quanto as condições ósseas próprias para a execução do trabalho, mas a biomecânica para isso, sem menosprezo dos dados obtidos no exame clínico (anamnese-exame físico), pois pacientes diabéticos do tipo 2 e no período pós-menopausa (faixa etária de 60-80 anos e tempo médio de pós-menopausa de 22,4 anos), com índice de massa corpórea baixo (27,7) apresentam fatores de risco para instalação de implantes, requerendo investigação médica preliminar, tratamento de diabetes e aferição do grau de osteoporose podem dar maior previsibilidade de sucesso no tratamento com implantes osseointegrados.

PONTUAL et al (2008) relatam que é notório que o uso de drogas na Medicina com o intuito de sanar algumas doenças e problemas de saúde dos pacientes podem vir a apresentar um efeito significativo na cavidade oral e no organismo como um todo e nesse sentido o entendimento do clínico tem sido fundamental para se contornar ou mesmo prevenir esses problemas. Relata que vem sendo observado e comprovado o efeito do bifosfonato na estimulação e formação de necrose óssea na cavidade oral, em determinadas situações, devendo passar por avaliação do cirurgião dentista, não só para tratamentos com colocação de implantes mas também diante de todo tipo de tratamento, uma vez que o melhor tratamento até então é a prevenção da ocorrência e o desenvolvimento da mesma.

Os primeiros artigos relatando uma exposição óssea dolorosa na mandíbula e maxila em pacientes fazendo uso de bifosfonatos foram reportados em 2003, onde dois artigos relataram casos nos Departamentos de Cirurgia Bucomaxilofacial em São Francisco e Miami. A maioria dos pacientes estava em tratamento de câncer. Atualmente bifosfonatos são rotineiramente prescritos para estabilizar a perda óssea promovida pela osteoporose em milhares de mulheres pós-menopausais. A estratégia no tratamento da osteoporose é inibir a absorção do osso trabecular pelos osteoclastos, preservando assim, a sua densidade.

A ocorrência exclusivamente de osteonecrose na mandíbula (68,1%) é mais freqüente que a ocorrência exclusivamente na maxila (27,1%), restando a ocorrência simultânea da maxila e da mandíbula um índice de 4,2%. A região posterior de mandíbula é o sítio de maior acometimentos (65,5%), seguida pela área posterior de maxila (22,7%). Ambos os lados podem ser afetados. A osteonecrose pode permanecer assintomática por semanas, meses ou anos, ou mesmo apresentar dor espontânea e durante a mastigação e escovação dental, que é a sintomatologia mais comum, além de drenagem purulenta, mobilidade dental, eritema e ulceração.

Ao exame físico o rebordo alveolar está exposto revelando um sequestro de osso necrótico e pus em 80% dos casos, essas alterações se desenvolvem em locais de extração dentária. A comorbidade dentária mais comumente associada a osteonecrose em pacientes submetidos a terapia com bifosfonatos foi doença periodontal (84%) seguida de cáries dentais nos dentes adjacentes a área de exposição óssea (28,6%). Na periodontite, as bactérias presentes no sulco induziram um processo inflamatório induzindo uma atividade remodeladora no osso, a taxa de reabsorção óssea excede a nova deposição de osso resultando em perda de inserção do elemento dentário. Entretanto, a acumulação de bifosfonatos no osso alveolar inibiria esse remodelamento e levaria o osso a uma necrose ao invés de ocorrer a reabsorção. A maioria dos casos relatados recentemente de osteonecrose mandibular ocorreu em pacientes que recebendo bifosfonatos. Esses casos também foram relatados em pacientes

livres de malignidade, que faziam uso de bifosfonatos para o tratamento de osteoporose (risedronato e alendronato) dando maior suporte ao papel dos bifosfonatos no desenvolvimento da osteonecrose. Novartis, a companhia farmacêutica que fabrica o pamidronato e o zoledronato, recebeu documentações de mais de 600 casos de osteonecrose mandibular desde o início dessa correlação.

MISCH (2006) acredita que o principal objetivo do tratamento da osteoporose é a prevenção de fraturas. Nos Estados Unidos, anualmente cerca de 50 milhões de pessoas em ambos os sexos sofrem de osteoporose, responsável por elevada incidência de fratura de fêmur proximal. Essa fratura possui grande morbimortalidade, sendo considerada a causa de maior custo de internação hospitalar naquele país. Sendo assim, frente ao impacto socioeconômico das complicações osteoporóticas, medidas preventivas terapêuticas vêm sendo adotadas e, na avaliação destas, estão incluídos o acompanhamento clínico, exames bioquímicos e de imagem.

Um pico de massa óssea inadequadamente baixo e uma alta taxa de perda óssea são considerados os principais fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose.

Aproximadamente 20% a 30% das mulheres pós-menopausa apresentam uma taxa de mais de 3% de perda óssea/ano, sendo consideradas “perdedoras rápidas”.

No Brasil nos anos 1990 a proporção da prevalência de osteoporose era de 5 casos de mulheres para 1 caso de homem. Hoje para cada 5 mulheres a proporção é 3 homens.

A densitometria óssea é utilizada para medir a massa óssea e a evolução dos equipamentos proporcionou maior reprodutibilidade, menor dose de radiação e melhor resolução de imagens.

Uma limitação desse método é que uma única medida não estima a taxa de perda óssea, sendo necessárias medidas múltiplas para tal avaliação. Para uma avaliação laboratorial da taxa de perda óssea, podem ser utilizados os marcadores bioquímicos de remodelação óssea, podendo ser medidas atividades enzimáticas relacionadas às células de formação ou reabsorção óssea. Podem também ser avaliados, em sangue ou urina, componentes da matriz óssea liberados na circulação depois de sua secreção pelos osteoblastos ou depois de sua liberação durante a reabsorção osteoclástica.

Dentre os marcadores, destacam-se:

- .marcadores de formação: fosfatase alcalina óssea-específica
- .osteocalcina
- .peptídeos de extensão do pró-colágeno tipo I
- .marcadores de reabsorção: fosfatase ácida tartrato resistente, piridinolina, deoxipiridinolina, N-telopeptídeo (NTX) e C-telopeptídeo (CTX) de ligação cruzada do colágeno tipo I

Quanto ao CTX, durante o metabolismo ósseo normal, a parcela madura do colágeno tipo I se degrada em pequenos fragmentos que passam para a corrente sanguínea e são excretados pelos rins. Em situações fisiológicas ou patológicas de reabsorção óssea aumentada, por exemplo, com o avanço da idade ou em decorrência da osteoporose, o colágeno tipo I é degradado em proporções crescentes, aumentando o nível de fragmentos circulantes. Os níveis

séricos tendem a cair durante a terapia com agentes antirreabsortivos ósseos. Recomenda-se a medida do CTX sérico para o monitoramento da eficácia da terapia antirreabsortiva óssea em casos de osteoporose ou de outras doenças osteometabólicas. Alterações decorrentes do tratamento podem ser verificadas em poucas semanas-idealmente, depois de 45 a 60 dias. O CTX sérico para o monitoramento da eficácia da terapia antirreabsortiva óssea avalia o grau de impregnação do medicamento sobre as células ósseas blásticas e clásticas.

Marcadores ósseos são utilizados isoladamente ou em conjunto, com a densitometria óssea para:

- .identificação do estado de alta remodelação
- .pacientes em risco de osteoporose
- .seleção de pacientes para a terapia anti-reabsortiva
- .predição do risco de fratura
- .monitoração da resposta terapêutica
- .pacientes com essa condição clínica sob terapêutica específica e candidatos a procedimentos odontológicos eletivos com elevado grau de invasividade local.

Estudos demonstram, após o início da terapia anti-reabsortiva, que há redução significativa nos marcadores de reabsorção óssea, após período de 4 a 6 semanas e nos marcadores de formação, após 3 meses.

Agentes anti-reabsortivos produzem uma redução de 20% a 80% nos marcadores de reabsorção, dependendo do agente e do marcador.

Uma consideração importante quanto ao uso dos marcadores na monitoração da eficácia do tratamento é a grande variabilidade que eles apresentam dia a dia.

Valores de referência:

Masculino 30 a 50 anos-0.142 a 0.584ng/ml
51 a 70 anos-0.200 a 0.704ng/ml
Acima de 70 anos-0.230 a 0.854ng/ml

Feminino Pré menopausa-0.137 a 0.573ng/ml
Pós menopausa-0.226 a 1.008ng/ml

Valores de referência para intervenções eletivas:

Mínimo >0,15ng/ml(150pg/ml)

Menos do que isso alto risco elevado de osteonecrose para intervenções invasivas.

Máximo >0,30ng/ml(300pg/ml)

Mais do que isto alto risco de osteopenia

Mais do que 0,60ng/ml(600pg/ml) alto risco de osteoporose

Avaliação laboratorial do valor do CTX com risco de Osteonecrose

Valor CTX(pg/ml)	Risco para osteonecrose
300 a 600 (normal)	nenhum
150 a 299	nenhum a mínimo
101 a 149	moderado
<100	elevado

Implicações para a prática:

.Todos os pacientes na faixa etária acima de 45 anos devem ser classificados como ASA 2 para alterações ósseas decorrentes da senescência(processo natural de envelhecimento nível bioquímico e celular e as repercussões sistêmicas)

Todos os pacientes sob terapia anti-reabsortiva devem ser classificados como ASA 3 para risco de eventos adversos(intercorrências farmacológicas e/ou cirúrgicas ligadas a procedimentos)

2.1 Mecanismo de ação dos bifosfonatos:

O mecanismo pelo qual os bifosfonatos podem promover a ocorrência de osteonecrose mandibular ainda permanece especulativo. Existem duas teorias mais aceitas explicando esse mecanismo. Uma possibilidade é pela diminuição do suprimento sanguíneo. esse mecanismo tem sido sugerido sob condições de osteonecrose induzida por radiação e osteíte mandibular em pacientes com osteopetrose. O osso maxilar e mandibular oferecem um alto nível de resistência a infecções por microorganismos da cavidade oral durante infecções ou extrações dentárias ou quando um corpo estranho (implante dental, por exemplo) é inserido. Essa resistência a infecções, aliada a uma habilidade de rápida cicatrização é em parte devido a seu alto fluxo sanguíneo nos ossos. Os bifosfonatos levam a uma notável diminuição do fluxo sanguíneo nos ossos.

A outra teoria, mais aceita, sugere que a osteonecrose seria causada pela interrupção da remodelação e do turnover ósseo pela inibição dos osteoclastos que é utilizado para reduzir a perda da densidade óssea na osteoporose ou para prevenir a disseminação de tumores malignos nos ossos. No tratamento da osteoporose, o uso de bifosfonatos menos potentes, como o alendronato, restringe a função osteoclástica menos severamente. O resultado é geralmente o controle e não a cura da osteoporose. O pamidronato e o zoledronato são conhecidos por inibirem irreversivelmente os osteoclastos pela interrupção da via do mevalonato, causando uma toxicidade direta ao osteoclasto, resultando em apoptose.

Na presença desse bifosfonatos, os tumores não conseguem absorver um volume ósseo através do qual eles poderiam proliferar. Uma vez que a mandíbula e a maxila possuem um grande suprimento sanguíneo em comparação a outros ossos do corpo e devido a seu rápido turnover, ambos relacionados as suas atividades diárias e a presença dos dentes (os quais causam um remodelamento ósseo diário ao redor do ligamento periodontal), os bifosfonatos concentram-se muito nesses ossos. Logo o osso exposto é resultado direto da ação dessas drogas sobre a remodelação e reposição óssea.

Outro dado histórico relacionado foi realizado relatando falha na osseointegração de implantes dentais após terapia com bifosfonatos para o tratamento de osteoporose.

A estratégia mais efetiva seria evitar então esses procedimentos invasivos após o início do uso desse medicamento pelo paciente e prevenir a ocorrência de patologias inflamatórias. Tão logo o oncologista prescrevesse a terapia com bifosfonatos, o paciente deveria ser referenciado a um cirurgião-dentista e uma comunicação íntima e contínua entre os dois profissionais é crucial e o início da terapia com bifosfonatos deve esperar o término do tratamento dental ou das cirurgias bucais. Dentes impactados, completamente cobertos por gengiva e osso, devem permanecer intocados, porém aqueles com uma comunicação bucal devem ser extraídos e concebido um período de um mês de cicatrização. Se o paciente requerer procedimentos dentários invasivos, tais como a remoção de elementos dentários, cirurgias periodontais ou tratamento endodôntico, o início da terapia com bifosfonatos deverá ser adiada em um mês, para permitir um tempo suficiente para a cicatrização e recobrimentos ósseos. A partir do início do regime com bifosfonatos, um esquema de retorno a cada 4 meses é recomendado e a colocação de

implantes dentais são fortemente desencorajados nesse período.

Em vista das informações encontradas na literatura a respeito da necrose na mandíbula induzida por bifosfonatos, é de suma importância que os cirurgiões-dentistas e os médicos estejam a par dessa relação entre uma medicação amplamente utilizada pela medicina, com os possíveis desenvolvimentos de lesões sérias na cavidade oral. Todo paciente que necessitar do uso desse tipo de medicação deve ser tratado de forma especial, precisando de acompanhamento constante e efetiva motivação de controle de placa e higiene oral. A colocação de implantes e cirurgias devem ser adiadas ou mesmo evitadas e o paciente deve estar bem esclarecido de sua atual condição e como deve se comportar diante dela. Essas afirmações foram tiradas do artigo Osteonecrose mandibular e maxilar em pacientes que fazem uso de bifosfonatos-Dr Marco Antonio Brandão Pontual.

2.2 Quanto a ação dos bifosfonatos no processo de remodelação óssea e fator predisponente à osteonecrose, segue-se:

ASTRAND & ASPENBERG (2002) realizaram um experimento em ratos para avaliar os efeitos do alendronato de sódio sistêmico para prevenir necrose óssea durante a revascularização que ocorre no período da regeneração óssea. Os autores encontraram resultados positivos na prevenção da osteonecrose de implantes de tíbia em ratos quando altas doses de alendronato sistêmico foram administradas no período pós-operatório, facilitando a neoformação óssea. Quanto maior a dose melhor o resultado obtido em 6 semanas. A ação do alendronato foi de estimulação da função osteoblástica.

MONTAYA et al, em 2008 realizaram uma revisão de literatura para observar o efeito de bifosfonatos no osso. Concluíram que estes agem sobre os osteoclastos inibindo a sua quimiotaxia, com redução de sua atividade e posterior apoptose. Observaram diferenças entre os bifosfonatos administrados por via oral e por via endovenosa, sendo os primeiros usados para tratar osteoporose em mulheres na menopausa, doença de Paget e osteogênese imperfeita. Os bifosfonatos intravenosos foram usados para reduzir dor óssea hipercalcêmica maligna, doença de Paget, mieloma e metástases de vários tipos de câncer. Os bifosfonatos consistem em 2 grupos unidos por uma molécula de carbono: os que incluem uma molécula de nitrogênio em sua forma são mais poderosos e a sua concentração máxima no osso, foi observada diretamente na matriz dos osteoclastos, nas primeiras 24 a 48 horas logo a medicação e esta concentração dura por longo período. Cirurgiões afirmaram que a osteonecrose induzida por bifosfonatos na mandíbula e maxila que não cicatrizam por mais de 8 semanas geralmente foram causadas por bifosfonatos via oral tais como: Alendronato de sódio (Fosamax, Fosarcence) e Etidronato de Sódio (Osterim, Difosfin). De acordo com relatos da literatura o alendronato foi o menor responsável pela osteonecrose. Os bifosfonatos intravenosos como o Pamidronato (Aridia, Pamifos), Ibandronato e Bandronato atuaram mais agressivamente no tecido ósseo favorecendo, com maior facilidade, a osteonecrose.

Os cirurgiões dentistas deverão mediante os fatos, serem criteriosos com pacientes submetidos a terapia com bifosfonatos e com necessidade de tratamentos de exodontia, colocação de implantes e cirurgia que envolva a parte óssea. A diminuição da vascularização em combinação com a falta de osso, remodelação e regeneração ósseas podem influenciar na osteonecrose. Os autores reconheceram a necessidade de novos estudos a fim de verificação de risco de colocação de implantes em pacientes submetidos a tratamento com bifosfonato para determinação de adequadas medidas de segurança nestes procedimentos.

BARALDI et al(2007) descreveram nos últimos anos um número crescente de relatos de caso de osteonecrose da mandíbula(ONJ) em indivíduos tratados com bifosfonatos (BIS).Estes medicamentos são utilizados para prevenir ou tratar a osteoporose,doença de Paget do osso e outras doenças ósseas metabólicas,porem atuam como potentes inibidores da reabsorção óssea.Issso se dá pelo bloqueio da atividade osteoclástica, possivelmente devido a apoptose celular e induzindo osteoblastos a inibição de sua função formadora de osteóide.Outras ações relacionadas aos bifosfonatos são a apoptose de células neoplásicas malignas e efeito anti-angiogênico.Clinicamente a osteonecrose provocada por bifosfonatos é caracterizada por uma área de amarelo-branco de exposição óssea que persiste por mais de 8 semanas.O achado clinico associado com tratamento atual ou anterior com BIS e sem história prévia de radioterapia da mandíbula são dados de relevância clinica para diagnóstico de osteonecrose induzida por bifosfonatos.Exames radiográficos e imaginológicos são úteis para obtenção do diagnóstico final.O objetivo principal no tratamento da osteonecrose é eliminar a dor, o controle secundário infecção dos tecidos moles/duros e minimizar a progressão ou a ocorrência de necrose óssea.Os fatores predisponentes mais importantes descrito são: o tipo de BIS,a dose total e a duração do tratamento.O risco é substancialmente maior em pacientes em uso de ácido zolendrônico do que do pamidronato(ambos de aplicação endovenosa).Esse fato é justificado pelo seu efeito muito mais potente e meia vida mais longa do zolendronato.Detectaram uma incidência de 10% de ONJ nos pacientes que receberam o ácido zolendrônico em comparação com 4% dos que receberam pamidronato.A osteonecrose espontânea está presente em 60% de todos os casos onde ocorreram procedimentos cirúrgicos odontológicos recentes.São fatores predisponentes para a osteonecrose:maior idade do paciente e gênero feminino,casos de mieloma múltiplo(10%),comparado com câncer de mama (3%) e câncer de próstata(7%).Outras condições também podem estar relacionadas com osteonecrose e tidas como fatores de risco locais:radioterapia locoregional,procedimentos odontológicos,higiene oral deficiente,infecção dentária ou periodontal,traumas e região edentada.Os autores desenvolveram protocolos clínicos para a prevenção e tratamento odontológico de pacientes que receberam BIS oral,tendo em vista que o risco aumenta se a terapia excedeu três anos ou quando associado com esteróides ou em pacientes idosos.Nestes pacientes as orientações foram divididas em três grupos:Grupo 1-indivíduos que fazem terapia oral por menos de três anos e não tinham quaisquer outros fatores de risco clinico;Grupo 2-indivíduos que fazem terapia oral por menos de três anos ,porem tomavam corticosteróides concomitante;Grupo 3-pacientes que fazem terapia há mais de três anos com ou sem esteróides concomitantes.Para indivíduos do grupo 1 o tratamento odontológico de rotina e procedimentos cirúrgicos da maxila não devem ser modificados;em ambos os grupos 2 ou 3 a terapia endodôntica é preferida em relação a avulsão dentária e procedimentos periodontais invasivos.Os autores concluíram que ONJ é uma grave complicação da terapia a longo prazo do BIS.Apesar do uso destas drogas serem eficazes no tratamento da hipercalcemia,osteoporose e lesões em mieloma múltiplo,câncer ósseo metastático e para prevenir e minimizar a osteopenia e osteoporose,muitas questões ainda não foram respondidas.Estudos prospectivos e retrospectivos de casos controle,também são necessários para determinar quais fatores de risco adicionais podem predispor os pacientes para o desenvolvimento de ONJ.O registro nacional sistemático de casos de ONJ e estudos da fisiopatologia da mesma,ao longo do tempo determinarão a melhor abordagem para prevenir e tratar pacientes com uso prolongado de BIS

MARX et al(2008) avaliaram o risco de osteonecrose em pacientes com uso oral e parenteral de bifosfonatos. Acreditam os autores que isso se deve a característica em sua fórmula da presença ou ausência da cadeia lateral de nitrogênio. A via de administração e posologia foram significantes fatores que aumentaram o risco da osteonecrose nos maxilares e insucessos em colocação de implantes. Outros estudos afirmaram que o risco é baixo (0,09%) para pacientes submetidos a cirurgia oral provavelmente para colocação de implantes. Há que se considerar o risco-benefício quando da prescrição de tratamentos com implantes em pacientes submetidos a uso de bifosfonatos por longo tempo. As doses, prescrição e controle dos pacientes e requer avaliações constantes a fim de esclarecimento de suas causas para predispor a osteonecrose.

LAZAROVICI et al(2010) avaliaram 27 pacientes submetidos a tratamentos com bifosfonatos de uso oral e intravenoso e que desenvolveram osteonecrose após tratamento com implantes dentários em período de 2003 a 2009. O resultado apresentado demonstra claramente a ação nociva dos bifosfonatos sobre o tecido ósseo periimplante. O período de desenvolvimento da osteonecrose variou de 13 a 35 meses para medicação intravenosa (pamidronato e ácido zolendronico) e de 60 meses para medicação via oral com alendronato de sódio. Entretanto, nessa amostra estudada 6 pacientes desenvolveram osteonecrose com o uso de bifosfonatos após 6 meses de uso. A dosagem e mesmo o uso concomitante com corticosteróides ou em pacientes fumantes e diabéticos não tiveram significância no aparecimento da osteonecrose.

MARTIN et al(2010) avaliaram um total de 8572 indivíduos que receberam tratamento com bifosfonatos e retornaram com falhas em implantes dentários, perfazendo um total de 16 casos em 589 que receberam esta modalidade de tratamento odontológico. Destes 16 observados todos eram do gênero feminino e receberam alendronato de sódio ministrado oralmente com finalidade de prevenção de osteoporose ou de fraturas osteoporóticas primárias ou secundárias, com doses que variaram de 10mg/dia (13 casos) a 4-6mg/dia (3 casos). A idade média dessas pacientes foi de 70,2+-7,6 anos sendo 11 não fumantes, 3 fumantes esporádicas e 2 fumantes permanentes. O tabaco foi o fator de perda óssea e do implante em uma paciente, com osseointegração inicialmente comprovada. O tempo máximo de uso de alendronato nestas pacientes foi de 103 meses. Concluíram que, apesar da terapêutica dos bifosfonatos se mostrar benéfica no início da osseointegração em ratos, a longo prazo requer investigações mais pontuais quanto ao seu desempenho clínico e no processo de reabsorção óssea.

ALLEN & BURR(2010) fizeram uma revisão de literatura quanto as hipóteses de patogenicidade da osteonecrose presente com o uso dos bifosfonatos, desde que esses começaram a ser utilizados em meados de 2003/2004. A primeira hipótese descrita foi quanto ao possível papel dos tecidos moles e especificamente da ação tóxica dos bifosfonatos depositados no tecido ósseo alterando condições de resposta do tecido epitelial quanto a reparação das feridas. Altas concentrações de bifosfonatos na saliva e epitélio sulcular atuam como inibidores do processo de reparação epitelial. Quando se processa um tratamento cirúrgico de avulsão dentária. Não justifica a ocorrência da osteonecrose na ausência de trauma cirúrgico, embora lesões ulcerativas (estomatites) tenham sido notificadas com o uso de alendronato de sódio. A presença de doenças como o diabetes mellitus, consumo de tabaco e medicamentos com reações adversas e competitivas para formação de tecido ósseo atuam como

fatores de risco para a osteonecrose. Por outro lado a patogênese da osteonecrose frente ao uso de bifosfonatos foi frequentemente associada a ação destes sobre as células ósseas: osteoclastos, osteoblastos e osteócitos.

Trabalhos em vivo demonstraram que a ação dos bifosfonatos altera suprimindo o metabolismo de remodelação óssea mediada pelos osteoclastos. Alterações sobre o osteoclasto e consequentemente da supressão da remodelação poderiam justificar a ação dos bifosfonatos sobre o tecido ósseo. Esse fato associado a maior ocorrência de osteonecrose em paciente com diferentes condições genética, todos com atividade inibitória da atividade osteoclástica: picnodisostose e mutação autossômica recessiva do gene K da catepsina. Também é aventada a disrupção intracelular nessas células, implicando automaticamente em severas alterações na renovação e manutenção da homeostase óssea. Quanto aos osteócitos, o efeito dos bifosfonatos sobre ele é controverso e considerados como diretos e indiretos, porém centrados na integridade e viabilidade celular. Os osteoblastos parecem ser menos afetados, pois a formação óssea estaria primária e indiretamente relacionada com a supressão óssea e uma diminuição do processo de renovação óssea, embora ensaios em animais demonstrassem supressão em suas funções. Os dados da literatura avaliados apontam para os osteoclastos e osteócitos como células relevantes na osteonecrose induzida pelos bifosfonatos. A terceira hipótese observada é quanto a ação dos bifosfonatos atuando na supressão da remodelação. Considerando-se que a mandíbula tem uma remodelação intracortical muitas vezes maior que qualquer outro osso do organismo, a mesma estaria suprimida quando o alendronato é utilizado em doses diárias. O tratamento com zolendronato para pacientes com câncer e osteopenia mostrou que esse metabolismo de supressão de remodelação estava alterado mais claramente nos pacientes portadores dessa doença, ou seja, a ação diretamente do medicamento foi na remodelação intracortical destes sujeitos, favorecendo o aparecimento da osteonecrose. Terapias concomitantes como reposição hormonal, calcitonina, moduladores de receptores seletivos de estrógeno produziram uma supressão na remodelação em 50%. Por outro lado a supressão da remodelação foi fortemente considerada como fator favorecedor da osteonecrose pelo alto turnover da mandíbula. Avulsões dentárias favoreceriam essa falha no metabolismo ósseo. A supressão óssea vem buscando resposta no osteócito, que tem vida longa, porém limitada na matriz óssea, e na diminuição da remodelação óssea ocorreria um acúmulo de osteócitos não viáveis (perceptível em cortes histológicos) e com preservação de mineral intracelular, o que sugere que os bifosfonatos podem induzir estas células a apoptose ou seja, respondem favoravelmente em baixas doses, alongando-lhes a vida, mas desfavoravelmente em altas doses quando determinam a apoptose, com concentração de minerais no interior da lacuna, ao redor dos osteócitos. Infecção concomitante ao uso de bifosfonatos também foi aventada, porém sem conclusões evidentes de sua associação, principalmente quanto ao *Actinomyces israeli*, encontrado como parte do biofilme bucal. Outra hipótese levantada na literatura corresponde a presença de co-morbidades (diabetes mellitus, tabagismo e obesidade, intervenções cirúrgicas e uso de corticosteróides) que atuam como co-fatores para a osteonecrose, dado a interferências na angiogênese/fluxo sanguíneo, remodelação óssea e infecções. Assim concluíram que embora várias hipóteses tenham sido apontadas pela literatura estas carecem de pesquisas elucidativas e para tanto a American Society of Bone and Mineral Research desenvolveram um núcleo de estudos clínicos e moleculares para promover as respostas pertinentes.

DEL CONTE et al,(2010)relataram um caso clinico de uma senhora de 78 anos de idade,portadora de mieloma múltiplo,com quadro hematológico bem alterado.A mesma fez uso de ácido zolendrônico por 22 meses,com suspensão do tratamento após o aparecimento de lesão ulcera na mucosa bucal seguida de uma avulsão dentária na maxila.Tratamentos foram realizados com quimioterapia associada a prednisona e também a talidomida.Depois de 32 meses sem prescrição do bifosfonato,mas em período de intensificação de medicação quimioterápica pela evolução do quadro clinico do mieloma,a paciente desenvolveu uma lesão nodular intranasal,do lado direito da asa do nariz,indolor,descamativa e com secreção sero-hemorrágica,sem exposição óssea intra-bucal em principio,mas seguida de leve exposição óssea maxilar.A tomografia computadorizada detectou extensa área necrótica na maxila com exposição bucoantral e opacidade do seio maxilar correspondente,diagnosticada como osteonecrose induzida por bifosfonato.A paciente foi tratada com amoxicilina e ácido clavulânico(1g\2x\dia-24 dias) e bochechos com clorexidina a 0,12%>Os autores concluíram que o ácido zolendrônico associado com drogas angiogénicas ,como a talidomida,aumentam a probabilidade de osteonecrose.

NEVILLE-WEBBE&COLEMAN(2010)afirmaram que os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos entre os tratamentos para prevenção de metástases de tumores ósseos,o ácido zolendrônico nitrogenado atua por ação direta sobre as células neoplásicas,indiretamente via medula óssea,ou ambos os processos.Esse tipo de bifosfonato intervem sobre a hidroxiapatita mineral e são seletivamente incorporados no citoplasma de osteoclastos.Pesquisas com marcadores moleculares estão sendo desenvolvidas a fim de obtenção de respostas quanto a efetividade e risco do uso do zolendronato nitrogenado em prevenção de metástases,pois até então promovem redução da dor,fraturas e pós-operatórios com efetividade.

KAWAHARA et al,(2010)fizeram experimentos em fêmur de ratos para avaliar o papel dos osteoclastos ante as reabsorções ósseas por ele mediadas,utilizando a ultramicromorfologia do transporte de cálcio.Os cortes foram fixados por congelamento de alta pressão e pelo congelamento de substituição.A análise foi feita pela espectroscopia de baixa energia de elétrons com preservação de membranas celulares e intracelulares.Paralelo a isso fizeram também uma remoção e centrifugação de osteoblastos e osteoclastos e realizaram cultura de ambas as células em um corte de dentina.A comparação entre os dois tipos e amostras demonstrou o acúmulo de cálcio em vesículas mitocondriais dos osteoclastos no pólo apical da célula,indicando atividade no processo de reabsorção óssea.Por outro lado,os osteoclastos que se multiplicaram junto com os osteoblastos apresentaram poucas vesículas mitocondriais com cálcio e no pólo basal.Concluíram que os osteoclastos ,alem de participarem da reabsorção óssea também atuaram como meio de transporte do cálcio,ou seja,a alta concentração de cálcio nas vesículas mitocondriais durante a reabsorção pode prevenir um aumento do mesmo no interior de seu citoplasma,gerando um efluxo para o meio extracelular,inibindo a reabsorção óssea mediada por estas células.

3- RELATOS DE CASOS:

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos orais-

Os bisfosfonatos são drogas inibidoras da atividade osteoclástica e tem como principal indicação o tratamento de doenças malignas osteolíticas e a osteoporose, pois reduzem o aporte sanguíneo, consequentemente promovem efeito antiindutivo e inibitório de osteoclastos. A associação entre o uso de de BIS orais e uma forma peculiar de osteonecrose dos maxilares tem sido relatada, principalmente, em pacientes submetidos a exodontias. Sabe-se que atualmente, ainda não existem muitos relatos em relação ao tratamento dessa doença, porém o uso de antibióticos por um longo período parece apresentar excelentes resultados, sendo esse o tratamento de escolha associado ao tratamento cirúrgico para remoção do osso necrosado. Paciente B.S.M., gênero feminino, 62 anos de idade, com diagnóstico de osteoporose há 10 anos, fazendo uso de alendronato. Como antecedentes individuais possui diabetes mellitus tipo 1 e artrite reumatóide. Compareceu a consulta com queixa de dor nos dentes inferiores. Ao exame clínico intra oral foi observada área de necrose posterior ao elemento 33, com extensão para região anterior de mandíbula. Realizou-se exodontias dos dentes 32 e 33, remoção do osso necrótico da região com antibioticoterapia por 14 dias. No pós operatório de 10 dias ocorreu deiscência do retalho com exposição óssea e nova intervenção precisou ser realizada. No momento paciente evolui bem, e segue em acompanhamento. Devido as complicações do tratamento e o risco inerente pelas intervenções cirúrgicas dos maxilares, pacientes que são submetidos ao uso de BIS devem passar por avaliação odontológica minuciosa e todos os procedimentos cirúrgicos necessários devem ser realizados com terapia antibiótica. Esse relato foi da Divisão de Odontologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Osteonecrose induzida pelo uso de Alendronato para o tratamento de osteoporose

O alendronato de sódio é um fármaco da classe dos bisfosfonatos que atua na inibição do metabolismo ósseo. Esse grupo é atualmente utilizado no tratamento de doenças osteolíticas como osteoporose e metástases ósseas de neoplasias malignas. Apesar da sua efetividade, seu uso pode induzir ao aparecimento de áreas de exposição óssea nos maxilares que não cicatrizam em um período de 8 semanas em pacientes que não foram submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço. Estas lesões são denominadas osteonecroses dos maxilares associadas aos bisfosfonatos (OMAB), que apesar da baixa incidência nos pacientes em terapia com alendronato via oral, seu uso indiscriminado pode causar um aumento no aparecimento de OMAB e aumento da morbidade. No presente trabalho é relatado dois casos de mulheres, uma com 76 anos (C1) e outra com 79 anos (C2) em terapia com alendronato de sódio, 70mg/semana para o tratamento de osteoporose, durante 4 anos (C1) e 10 anos (C2), que apresentaram OMAB 8 (C1) e 12 (C2) meses, após terem sido submetidas a exodontias. Ambas pacientes foram submetidas a debridamento cirúrgico das áreas de exposição óssea até que fosse encontrado tecido ósseo sangrante e as feridas cirúrgicas suturadas por primeira intenção. No acompanhamento de 4 meses as pacientes apresentaram-se assintomáticas, com boa cicatrização e ausência de sinais ou sintomas de recidivas das lesões. A OMAB é um efeito adverso debilitante e doloroso, dificilmente diagnosticada em seus estágios iniciais e não responde satisfatoriamente aos tratamentos convencionais, afetando demasiadamente a qualidade de vida dos indivíduos. Uma melhor compreensão mais clara da patogênese, fatores de risco e estratégias para solução oral OMAB continua a ser necessário. Esse relato foi da Faculdade de Odontologia de

Bauru da universidade de São Paulo(FOBUSP)

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos por via oral

Os bisfosfonatos constituem um grupo de substâncias farmacológicas que são potentes inibidores da atividade osteoclástica. São utilizados no tratamento de neoplasias malignas ósseas e doença de Paget e, cada vez mais, tem sido recomendados no tratamento de doenças ósseas metabólicas. Seu emprego terapêutico tem aumentado significativamente e, com ele, os efeitos adversos, entre eles a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (OMAB). Relato de caso: Paciente do gênero feminino, leucoderma, 77 anos de idade, compareceu para avaliação odontológica com queixa principal de exposição óssea e tumefação na região mandibular posterior esquerda após extração dentária. Cardiopata, com hipertensão arterial, diabetes, osteopenia e dislipidemia, relatava o uso de diversos medicamentos, entre eles o ibandronato de sódio, que era utilizado por via oral há quatro anos. Ao exame físico observou-se tumefação intra oral com apagamento do fundo de sulco e exposição de tecido ósseo, sem a presença de secreção purulenta. Radiograficamente apresentava uma lesão radiolúcida osteolítica, bem delimitada em região de corpo e sínfise mandibular. O exame histopatológico evidenciou fragmentos de tecido ósseo lamelar com distribuição regular de lacunas vazias, presença de colônias bacterianas em íntimo contato com o fragmento ósseo. De acordo com os dados clínicos, radiográficos e histológicos, foi confirmado o diagnóstico de OMAB. A paciente foi submetida a tratamento cirúrgico e após cinco meses de acompanhamento não apresentou novos sinais de necrose óssea. Considerações finais: O uso oral de bisfosfonatos por tempo prolongado também pode levar a OMAB e o tratamento para remoção do osso necrótico, pode ser uma boa opção terapêutica. Este relato foi do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP).

Osteonecrose mandibular após terapia por implantes osseointegrados decorrente do uso de bisfosfonato

O uso de implantes dentais é dificilmente contra-indicado por uma doença sistêmica prévia. Dentre as contra-indicações absolutas as seguintes condições são citadas: presença de infecção, paciente sistematicamente comprometido, não existência de osso viável na região de instalação dos implantes. Existe um grupo de pacientes, os que fazem uso crônico de bisfosfonato, fármaco inibidor da reabsorção óssea, indicado para o tratamento de mieloma múltiplo, de metástases ósseas, hipercalcemia maligna, osteoporose e artrite reumatóide que podem apresentar como efeito adverso a osteonecrose dos maxilares. A condição sistêmica, assim como o uso de medicamentos pelos pacientes que irão se submeter a tratamentos dentários, candidatos ou não a cirurgia, devem ser conhecidas pelo cirurgião-dentista, visto que quadros sistêmicos que interferem no planejamento têm sido relatados por diversos autores. Esse relato mostra um caso clínico que desenvolveu uma exposição de tecido ósseo necrótico após a reabilitação através de um protocolo inferior.

Paciente DDMB, 69 anos, sexo feminino, leucoderma, se apresentou queixando-se de exposição óssea e dor ao redor de implantes mandibulares inseridos há um ano e dois meses por outro profissional. A história médica era positiva para artrite reumatóide, há aproximadamente 15 anos, com manifestações em várias articulações, incluindo a ATM, fazia uso crônico de diversas drogas para sua condição incluindo o Actonel (Rizedronato sódico) 35 mg, uma dose por semana, há cerca de dois anos.

Na avaliação clínica observou-se restrição na abertura bucal decorrente de reabsorção severa dos côndilos mandibulares e protocolo inferior fixo com cinco implantes, além de prótese fixa implanto-suportada no arco superior realizados há mais de um ano. Clinicamente, nas áreas periimplantares da mandíbula, notou-se colapso total dos tecidos moles adjacentes e severa exposição óssea abrangendo toda região dos implantes. O osso apresentava-se com características necróticas e os implantes com mobilidade discreta. Após o exame radiográfico notou-se uma radiopacidade difusa na região anterior da mandíbula envolvendo os implantes dentais, sugerindo necrose óssea. Dor e odor fétido são achados adicionais.

O tratamento adotado foi bochechos diários com clorexidina a 0,12% e preservação mensal para possível tratamento dos sequestratos ósseos caso aparecessem. Após doze meses de preservação os implantes foram retirados manualmente pelo cirurgião-dentista, sendo mantida a terapia de tratamento. Confeccionou-se então uma prótese total inferior mucosuportada. Nos retornos subsequentes, notou-se redução significativa do grau de exposição óssea, indicando a melhora progressiva do caso.

O primeiro relato de complicação envolvendo implantes dentais e o bisfosfonato foi em 1995, em um paciente que perdeu cinco implantes osseointegráveis após a instalação de uma prótese híbrida em mandíbula. Relatos sobre o uso de bisfosfonatos e consequente necrose de mandíbula têm sido descritos na literatura. A osteonecrose é caracterizada pela morte do osso que resulta como uma consequência natural de uma variada gama de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea.

Um estudo retrospectivo das exposições ósseas com sintomatologia dolorosa em mandíbula e maxila realizada em 2003 foi o primeiro que relacionou o uso dos bisfosfonatos Pamidronato e Zoledronato a necrose óssea.

Estudos concluíram que a associação de quimioterapia, o uso de corticosteroide, tabagismo, etilismo, idade avançada com bisfosfonatos pode agravar os efeitos adversos destes e que das exposições de tecido ósseo necrótico em pacientes utilizados este medicamento 84% apresentaram doença periodontal, 28,6% tinham cáries, 13,4% estavam com abscessos dentários, 10,9% estavam com tratamento endodôntico inadequado e 9,2% das exposições foram em áreas de tórus mandibulares. Sugeriu-se que o percentual de exposição de osso necrosado estaria relacionado a dosagem e a duração do tratamento, afirmando que somente em casos de uso de altas doses cumulativas e por longos períodos haveria esta exposição. Em contrapartida, outros autores afirmaram que não se pode relacionar a osteonecrose com a dosagem e a duração do uso dos bisfosfonatos.

Esta necrose óssea avascular foi descrita como sendo localizada exclusivamente nos maxilares, principalmente na mandíbula por estas apresentarem somente artérias terminais, sugerindo-se que esta predileção se deva a um único tecido ósseo submetido a trauma contínuo e exposto ao meio ambiente através do sulco gengival. Desta forma, uma alta porcentagem de casos pode ser desencadeada por extrações dentárias. A região posterior de mandíbula é a região mais acometida, seguida pela região posterior da maxila. O tempo médio entre o primeiro uso do bisfosfonato e o aparecimento de osso necrótico exposto depende do medicamento, variando de nove meses a três anos podendo estar associado quadro doloroso ou não, mobilidade dentária e fistulas.

Os bifosfonatos são os medicamentos mais utilizados em alterações do cálcio e do metabolismo ósseo de muitas situações clínicas tais como câncer de mama, de próstata com metástase óssea, no mieloma múltiplo e na osteoporose, no excesso de cálcio no sangue (hipercalcemia maligna), e doença de Paget - enfermidade, no osso, considerada benigna. Todas estas doenças, reconhecidamente causam reabsorção óssea.

A terapia medicamentosa com o BIS constitui numa fonte de preocupação para os Cirurgiões-Dentistas e médicos após relatos de vários casos de necrose do tecido ósseo com a diminuição de sua vascularização - a osteonecrose, devido ao uso de bifosfonatos. A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato, chamada OMB, segundo a American Association of Oral Maxillofacial Surgeons (AAOMS) é uma doença que se caracteriza por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula, que não se repara em oito semanas, e acomete pacientes que estejam recebendo, ou que receberam, BIS sistematicamente e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular.

A ocorrência de osteonecrose tem sido atribuída, principalmente pelo uso intravenoso de substâncias como pamidronato e zolendronato, podendo também ocorrer com as apresentações utilizadas por via oral como alendronato e risendronato. A literatura cita alguns fatores que podem predispor ao uso de desenvolvimento de OMB como: via de administração e tempo de uso do BIS e, administração conjunta com outros fármacos, principalmente corticosteróides, quimioterápicos, hormônio feminino como estrógeno, associados a realização de procedimentos que envolvam sangue. A remoção cirúrgica de um elemento dentário (exodontia) tem sido relatada como o principal fator inicial e um dos fatores de risco mais comuns da OMB entre pacientes que receberam BIS e representam cerca de 86% dos casos - o risco relativo de desenvolver (OMB) nesses pacientes é 5,3-53 vezes maior do que em pacientes que fazem uso de BIS e não se submetem a procedimentos exodônticos.

A associação entre a exposição á BIS e a incidência de osteonecrose da mandíbula tem sido encontrada em vários relatos de caso, revisões, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos que relataram uma prevalência de osteonecrose dos maxilares variando de 0,7% a 18,6% para medicamentos de uso intravenoso e 0,01% para 4,3% em administrações orais.

É importante que o Cirurgião-dentista realize anamnese criteriosa junto a um profissional médico, buscando informações detalhadas sobre a saúde do paciente, investigando o uso de BIS, caso o paciente esteja fazendo uso desse medicamento deverão ser monitorados quanto a higiene bucal. Deve haver consenso entre o Cirurgião-Dentista, o paciente que vai se submeter ao tratamento com BIS e o médico no sentido de realizar o tratamento odontológico, o objetivo é preventivamente debelar focos de infecções residuais, realizar exames intra/extra orais e radiográfico completo, tratamento periodontal e possíveis exodontias antes do início da terapia com bifosfonatos. A OMB é uma doença nova, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências, portanto a prevenção bem como o alerta aos profissionais envolvidos são atitudes importantes que não devem ser negligenciadas de acordo com Gláucio Morais e Silva - Cirurgião-Dentista na Revista do Conselho Federal de Odontologia (agosto/outubro 2014).

Não se tem estabelecido uma terapia efetiva para os casos de osteonecrose. Alguns respondem com antibioticoterapia, sendo útil às penicilinas associadas com inibidores de penicilinases, junto com irrigações locais com clorexidina a 0,12% e debridação dos seqüestros ósseos. Outros protocolos incluem cessar o uso da terapia com bisfosfonato e debridamento do seqüestro ósseo com o uso de antibioticoterapia incluindo clindamicina por duas semanas, amoxicilina e clavulanato por duas semanas e penicilina G benzatina até regressão do quadro. Debridamento do osso necrótico pode em algumas situações agravar o quadro.

Pacientes em uso da droga que necessitam de cirurgia recomenda-se a retirada do fármaco visto a predisposição para o desenvolvimento de osteonecrose, apesar de não se estar certo de quanto é o tempo necessário de suspensão. Alguns autores falam em até nove anos. Por esse motivo cirurgias bucais devem ser evitadas, adotando-se um protocolo de tratamento semelhante aos pacientes que se submeteram a radioterapia. O melhor tratamento são cuidados preventivos em todos os pacientes que vão receber terapia com bisfosfonato a fim de evitar procedimentos invasivos, além de um maior esclarecimento à população e a classe profissional. Deve-se fazer um criterioso exame clínico identificando os fatores de risco em Implantodontia. O uso de bisfosfonato é uma contra-indicação absoluta a qualquer procedimento odontológico eletivo que envolva um procedimento cirúrgico, como nas reabilitações por implantes dentários. Estudos sobre os procedimentos terapêuticos em casos de osteonecrose, assim como a relação entre a via de administração, dosagem e duração do uso do fármaco, com o desenvolvimento dessa patologia, devem ainda ser realizados, bem como campanhas de esclarecimento a classe odontológica.

Bisfosfonato: O inimigo invisível do implantodontista

Existe relato de cirurgia marcada de overdenture imediata com a colocação de quatro implantes na mandíbula e ativação dos dois centrais com o rings. Havia feito toda a anamnese e exames laboratoriais da paciente e tudo estava em conformidade. A paciente solicitou fazer a cirurgia com sedação consciente e então o anestesista iniciou uma anamnese com a paciente a fim de saber se os agentes sedativos não fariam alguma interação medicamentosa com algum fármaco que a paciente usava. Então o anestesista perguntou se a paciente tomava alguma vitamina e ela relatou que usava uma injeção de “vitamina” 1 vez por semana e já tomava essa “vitamina” há quase 5 anos. A “vitamina” no caso era bisfosfonato que não havia sido relatado na anamnese anterior. Para o anestesista esse novo fato não haveria problema, porém a equipe de implantodontistas resolveu abortar a cirurgia até que a paciente estivesse sem a ação do bisfosfonato no organismo.

O bisfosfonato é um medicamento que atua na capacidade de aumento da densidade mineral óssea, agindo na reabsorção óssea aumentando a massa esquelética total e na diminuição de fraturas. São potentes inibidores da reabsorção óssea, inibem a ativação, formação e o recrutamento de osteoclastos, além de diminuir sua meia vida, in vitro estimularam a proliferação de osteoblastos. Aumentam também a absorção intestinal de cálcio, estimulam a formação do colágeno da cartilagem, inibem o ácido láctico e a síntese de prostaglandinas. São considerados medicamentos de primeira linha para osteoporose, tanto para tratamento como para prevenção. Entre os efeitos benéficos inclui a redução de 70% de fraturas de coluna vertebral em 1 ano de uso. Não devem ser utilizados em pacientes com disfunção renal. Entre os efeitos adversos estão: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal. A esofagite é um efeito colateral importante. Os bisfosfonatos devem ser tomados em jejum, apenas com água. O paciente deve

permanecer sem comer e sentado ou em pé por 30 minutos para evitar a agressão esofágica.

Segundo Marcelo Lupion Poleti a partir de 2003 surgiram vários relatos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, com predileção na mandíbula. A ação do bisfosfonato é fortalecer a matriz óssea tornando-a mais resistente as fraturas. Porém a formação excessiva de osso cortical faz com que a mandíbula fique com pouca nutrição via osso medular. Então a única fonte de nutrição do osso cortical é fornecida pelo perióstio. Numa cirurgia de colocação de implantes dentários geralmente o acesso cirúrgico é amplo e o perióstio é descolado do osso. Sem essa fonte de nutrição o osso tende a necrosar.

Apesar de ter controversa na literatura, o protocolo de atendimento sugerido é:

- suspensão do uso do bisfosfonato 3 meses antes da cirurgia e 3 meses depois
- exame laboratorial para mensuração dos níveis de CTX ou Telopectideo C cujo volume recomendável deveria ser 0,7 ml com jejum de 8 horas, colhido preferencialmente no período da manhã. Colher apenas amostras em plasma EDTA.

Níveis elevados são encontrados em crianças, pacientes com osteoporose, osteomalácia, osteodistrofia renal, em uso de corticóide, Doença de Paget, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo. É útil para monitoração da resposta ao tratamento. Bisfosfonatos e estrógenos reduzem os níveis de telopeptídeos, após 3 meses de terapia adequada, em 30 a 40%. Pico de excreção ocorre entre 5 e 8 horas, refletindo um aumento do turnover ósseo pela noite, com níveis mais baixos entre 14 e 23 horas. Valores a serem considerados nesse exame para cirurgia:

- Até 0,100ng/ml-Paciente de alto risco para osteonecrose(contraindicado cirurgia)

- De 0,100ng/ml a 0,200ng/ml-Paciente de médio risco

- Acima de 200ng/ml-Paciente de baixo risco

O acesso cirúrgico deve ser bastante conservador, com deslocamento mínimo de perióstio.

Esse relato finaliza dando 2 recomendações importantíssimas aos implantodontistas: Não confiar no que diz o paciente, porque nesse caso relatado nem a paciente sabia que estava tomando bisfosfonato. Há médicos que prescrevem esse medicamento como se fosse vitamina, cálcio ou outro nome qualquer para fortalecer os ossos. Não dizem que é um remédio e não dizem as contra indicações do mesmo, principalmente as odontológicas. E, na ficha de anamnese colocar mais perguntas a respeito do bisfosfonato, principalmente nos termos que são usados pelos médicos para mascará-lo.

Implantes dentais/Alendronato-Bifosfonatos

Milhões de pacientes tem usado Bifosfonato para tratamento de metástases ósseas malignas,osteoporose,osteíte deformantes(doença de Paget) e osteogênese imperfeita.Desde 2003,mais de 200 casos de osteonecrose nos maxilares tem sido descrita,somente nos Estados Unidos.Em procedimentos que envolvam cirurgias ou exposição óssea uma anamnese muito bem feita se faz necessário para elucidar se o paciente,especialmente as mulheres adultas não faz uso desta medicação.

Nomes comerciais das principais drogas que contem bisfosfonatos:

.Medicamentos genéricos:Alendronato(Biosintética),Alendronato(Novartis)

.Outros medicamentos com o mesmo principio ativo:

Alendil(Farmoquimica),Bonalen(Biolab Sanus),Cleveron(TRB Pharma),Endronax(Solvay Farma),Endrox(Merck S.A.),Minusorb(UCI-Farma),Ostenan(Marjan),Osteofar(Elofar),Osteoform(Sigma Pharma),Osteoral(Aché),Osteotrat(Biosintética),Recalfe(Hebron).

O Bisfosfonato atua como um potente inibidor específico da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato,que se liga a hidroxiapatita encontrada no osso.O mecanismo de ação:ao nível celular,o alendronato mostra localização preferencial nos locais de reabsorção óssea,especificamente sob os osteoclastos.Os osteoclastos aderem normalmente a superfície óssea,porem,não apresentam a borda enrugada,indicativa de reabsorção ativa.O alendronato não interfere com o recrutamento ou fixação dos osteoclastos,mas inibe a atividade dos osteoclastos. Nesse relato do Professor Paulo Tomazinho,há uma informação sobre a eliminação do alendronato que estima a meia-vida terminal dessa droga em humanos exceda 10 anos,refletindo a liberação de alendronato do esqueleto.Ou seja,se a paciente é usuária de Alendronato virtualmente ela não pode realizar nenhum procedimento odontológico que implique em remodelação óssea como extrações,implantes e exposição óssea.O autor não encontrou relatos sobre ortodontia e periodontia,que a principio também implica em remodelação óssea mediada por osteoclastos.

Osteonecrose associada aos bifosfonatos na Odontologia

O tipo de bifosfonato,a via de administração bem como a duração do tratamento com essas drogas parece ter relação direta com a incidência de Osteonecrose Associada ao Bifosfonato(OAB).Esse relato apresenta os grupos de bifosfonatos disponíveis no mercado brasileiro,enfatizando aqueles utilizados no tratamento da osteoporose,associando-os a Osteonecrose dos maxilares.Com base nos estudos revistos concluiu-se que ainda não existem protocolos clínicos baseados em evidências para o tratamento da OAB.Portanto a prevenção ainda é a melhor forma de evitar a OAB. O tecido ósseo adulto é caracterizado pela presença de fosfato e cálcio,na forma de cristais de hidroxiapatita que incorpora em sua estrutura outros íons e sais,sendo o principal componente mineral constituinte do osso e o elemento essencial responsável pela função de apoio mecânico.Devido a dinâmica do tecido ósseo,este é continuamente reabsorvido pela atividade osteoclástica e substituído pela atividade osteoblástica ,ambas reguladas por fatores sistêmicos e locais(CASTRO et al,2004).

Os bifosfonatos apresentam 2 categorias;BFs nitrogenados e os não nitrogenados.Os BFs são conhecidos por sua alta afinidade pela hidroxiapatita e por terem meia vida farmacológica que podem durar de meses a anos.

A osteoporose é o resultado de baixo pico de massa óssea,acrescida da perda fisiológica que ocorre em todos os indivíduos a partir dos 40 anos,aquelas oriundas da menopausa e andropausa (tipo I) ou da senilidade(tipo II).Dentre as medidas terapêuticas desta

doença podemos citar além do uso de BFs, a complementação com cálcio, o uso de análogos da vitamina D, calcitonina, fluoreto de sódio, a terapia de reposição hormonal e os exercícios físicos (DOURADOR, 1999).

A prevalência de osteoporose parece aumentar com a idade. Estudos epidemiológicos indicam uma maior perda óssea após a quarta e quinta décadas de vida, em ambos os sexos, com maior risco para mulheres em período pós-menopausa.

Em pacientes com osteoporose é esperado que os BFs consigam conter a perda de estrutura óssea, além de aumentar a densidade dos ossos, diminuindo o risco de fratura patológica, resultante da progressiva perda de massa óssea. Os BFs administrados oralmente são mais utilizados nos pacientes com osteoporose. Os BFs injetáveis são mais usados no combate às neoplasias ósseas (MIGLIORATI et al, 2006).

Existem no mercado brasileiro alguns grupos de BFs com diferentes características (Tabela 1). Estes BFs apresentam potências distintas, onde o etidronato apresenta potência de valor 1 e serve de valor de referência no cálculo das potências relativas dos demais BFs.

Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos

Os bifosfonatos são drogas de eficácia comprovada na prevenção e tratamento de diversas patologias ósseas, como a doença de Paget, hipercalcemia maligna, lesões osteolíticas decorrentes de mieloma múltiplo, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, osteoporose induzida por esteróides ou pós-menopausa e metástases ósseas associadas a tumores de tecidos moles (mama, próstata ou pulmões).

Esses medicamentos em geral atuam na remodelação óssea por meio da diminuição da reabsorção óssea, via diferentes mecanismos, agindo principalmente sobre os osteoclastos, inibindo e reduzindo sua atividade. Além disso, os bifosfonatos apresentam uma alta afinidade com a hidroxiapatita da superfície óssea, o que causa maior acúmulo desse mineral em regiões com alta atividade óssea.

Nos últimos anos essa classe de medicamentos passou a ser alvo de inúmeros estudos no que diz respeito à cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial. Isso se deve, inicialmente, à publicação de Marx (2003) e posteriormente, Ruggiero et al (2004), que comprovaram a relação entre a administração dessas drogas e o desenvolvimento de necrose óssea avascular, tanto em maxila quanto em mandíbula.

Essas drogas são divididas em duas classes: bifosfonatos nitrogenados e não nitrogenados. Os bifosfonatos não nitrogenados atuam competindo com a adenosina trifosfato (ATP) nos osteoclastos e ativando o processo de apoptose dessas células. Por serem rapidamente metabolizadas, seu potencial de ação é reduzido. Os bifosfonatos nitrogenados, por sua vez, além de induzir o processo de apoptose, inibem a ação da farnesil difosfato sintase, uma enzima necessária à síntese de lipídios isoprenólicos, interrompendo a cadeia de ligações protéicas necessárias para a função osteoclástica. Por apresentarem nitrogênio em sua estrutura molecular, essas drogas não são metabolizadas e se acumulam no tecido ósseo agindo por longos períodos; portanto, são mais potentes que os compostos não nitrogenados.

De acordo com sua indicação, essas drogas podem ser administradas por via oral, principalmente quando prescritas para o tratamento de osteoporose, ou por via endovenosa em pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico (Quadro 1)

Bifosfonatos versus osteonecrose:

Os primeiros relatos sobre a associação do uso dos medicamentos bifosfonatos e o desenvolvimento da osteonecrose foram publicados por Marx(2003) e Ruggiero et al(2004).

Alguns estudos demonstraram relação significativa entre a administração dessas drogas e os quadros de osteonecrose, geralmente em pacientes submetidos a essa terapêutica medicamentosa em doses regulares por longo período, não inferior a três anos. A maior incidência está associada a pacientes oncológicos que recebem, concomitantemente, agentes quimioterápicos, sendo, conseqüentemente, imunodeprimidos. Geralmente a frequência dessa complicação em pacientes que fazem uso constante desses medicamentos parece ser rara, variando de 1 a 10% dos casos, sendo mais baixa em pacientes que fazem uso dessa droga para o combate da osteoporose.

Os mecanismos de ação pelos quais os bifosfonatos induzem o processo de osteonecrose ainda não são completamente compreendidos, sendo relatada a sua associação a um ou mais fatores. Segundo alguns autores, sua ação sobre o turnover ósseo afeta a relação osteoblasto/osteoclasto, resultando em comprometimento da quantidade e da qualidade do tecido ósseo neoformado; conseqüentemente, afeta a adaptação e remodelação, causando danos a sua microestrutura, alterando as suas características mecânicas e tornando-o mais vulnerável à atividade de bactérias existentes na cavidade bucal.

Alem disso, sugere-se na hipótese de que a necrose óssea seja decorrente do comprometimento do fluxo sanguíneo e da falta de oxigenação do tecido ósseo decorrente das propriedades antiangiogênicas dos bifosfonatos, que, associadas sinergicamente as ações de outros quimioterápicos sobre o endotélio vascular, dificultam a perfusão óssea.

Especula-se que a razão pela qual os ossos maxilares apresentam uma maior incidência de osteonecrose quando comparados a outros ossos, deve-se ao possível contato entre o tecido ósseo e o meio bucal, de modo que qualquer lesão, trauma (exodontias, trauma por próteses) ou doenças periodontais pode permitir o contato de diversos tipos de microorganismos com o tecido ósseo, desencadeando processos infecciosos, em especial por colônias de *Actinomyces* spp.

Tabela 2

CRUZ DE CAS RELATADOS NA LITERATURA

Autos	N.º de Casos	Diagnóstico	Localização	SR	Tratamento
Migliorini	5	Desconhecido	Mandíbula	Zedonolato Zedonolato	Desconhecido
Atax	20	Mecoma C. Maria Osteoporose	Mandíbula Mado Mado	Zedonolato Zedonolato Zedonolato	Desconhecido
Wang et al	3 (M)	C. Maria Quilista Linfoma	Mandíbula Mado	Paracetamol Quilista	Enxerto Desconhecido
Ruggiero et al	10 (0) 40 (M)	Mecoma C. Maria Tuberculose Osteoporose	Mandíbula Mado	Zedonolato Zedonolato Zedonolato Zedonolato	Suplementação Ressecção Mastectomia TCR
Bagen et al	2 (0) 8 (M)	Mecoma C. Maria	Mandíbula Mado	Zedonolato Zedonolato	Desconhecido
Mancinelli et al	1 (0)	Mecoma	Mandíbula	Zedonolato	TCR
Mignorati et al	4 (0) 14 (M)	Mecoma C. Maria C. Pulmão C. Ovario Osteoporose	Mandíbula Mado	Zedonolato Zedonolato Amoxicilina Quilista	Antibiótico Suplementação Laxante
Lugens et al	2 (0) 1 (M)	Mecoma	Mandíbula	Zedonolato Zedonolato	TCR Suplementação Amoxicilina
Purcell & Bold	7 (0) 6 (M)	Mecoma C. Maria C. Pulmão Osteoporose	Mandíbula Mado	Zedonolato Zedonolato Zedonolato Amoxicilina	Desconhecido
Alto & Obied	1 (M)	C. Maria	Mado	Zedonolato Quilista	Desconhecido
Schirmer et al	4 (0) 2 (M)	Mecoma C. Maria	Mado Mandíbula	Zedonolato Zedonolato	Desconhecido Antibiótico
Viale & Lhr	1 (M)	C. Pulmão	Mandíbula	Zedonolato	Antibiótico
Manrevoet et al	9 (M)	Mecoma C. Maria	desconhecida	Zedonolato Zedonolato	Desconhecido
Sarathy et al	2 (0)	C. Pulmão	Mado Mandíbula	Zedonolato Zedonolato	Desconhecido Antibiótico
Ficarra et al	3 (0) 6 (M)	Mecoma C. Maria C. Pulmão Linfoma Nódulo-escudo	Mado Mandíbula	Zedonolato Zedonolato	Desconhecido Antibiótico

SR = radiografia; M = homem; M = mulher; SR = sem radiografia; C = câncer; TCR = terapia de radioterapia local.
 Fonte: MILLERATI et al, 2005.

Tabela 3

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DA OAB (ACOMS, 2007)

Classificação do Paciente com OAB	Estratégias de Tratamento
Paciente de risco	Não requer tratamento
Estágio 1	Tratamento Não-Cirúrgico Diluição de Oxalato 0,12%
Estágio 2	Diluição de Oxalato 0,12% Antibiótico (amoxicilina/ácido clavulânico/Quinolonas/Mecoridazol/ Doxiciclina/Estronconal)
Estágio 3	Tratamento Cirúrgico Análise genética

Quadro 1 - Relação dos medicamentos bifosfonatos e suas vias de administração

Droga	Categoria	Administração	Nome comercial	Laboratório
Pamidronato	Nitrogenado	Via Endovenosa	Aredia®	Novartis
Zoledronato	Nitrogenado	Via Endovenosa	Zometa®	Novartis
Alendronato	Nitrogenado	Via Oral	Fosamax®	Merck
Residronato	Nitrogenado	Via Oral	Actonel®	Procter&Gamble/Aventis
Etidronato	Não Nitrogenado	Via Oral	Didronel®	Procter&Gamble
Clodronato Dissódico	Não Nitrogenado	Via Oral	Bonefos®	Anthra
Tiludronato	Não Nitrogenado	Via Oral	Skelid®	Sanofi Aventis

Ainda que o desenvolvimento da osteonecrose esteja associado, na maioria dos casos, a lesões traumáticas, o surgimento espontâneo pode ocorrer em até 30% dos pacientes, principalmente em áreas que são facilmente lesadas e recobertas por mucosa muito fina, como, por exemplo, na região da linha milo-hioídea.

Na maioria dos casos, o fator desencadeante do processo de necrose óssea são as exodontias. Isso ocorre sobretudo pelo fato de a remodelação óssea ser de suma importância para o processo de cicatrização após extração dentária. Desse modo, a exposição óssea alveolar pós-operatória, que normalmente é de curta duração em pacientes saudáveis, não regride em pacientes tratados por bifosfonatos, tornando-se infectada e evoluindo para necrose.

O tratamento dos pacientes portadores de osteonecrose induzida por bifosfonatos (ONIB) é difícil e as opções terapêuticas são escassas. Via de regra, o tratamento é proposto de acordo com os sinais clínicos e sintomas apresentados, durante o exame clínico (Quadro 2).

Em casos de exposições ósseas pequenas e indolores, bochechos com clorexidina 0,12% devem ser prescritos inicialmente. À presença de quadro algico e/ou evidência clínica de infecção, a terapia antibiótica sistêmica deve ser associada ao uso do colutório. Entretanto, a eficácia é comprometida pelas alterações vasculares, que impedem sua distribuição, diminuindo seu potencial de ação. Quando necessário, tratamento cirúrgico para debridamento e remoção de sequestros ósseos infectados ou necróticos deve ser realizado. Em casos severos, com lesões de grande extensão, a ressecção de segmentos ósseos pode ser indicada.

O oxigênio hiperbárico e a laserterapia vêm sendo estudados como opções terapêuticas no tratamento da ONIB, porém os resultados obtidos ainda são pobres e inconclusivos.

Existem dúvidas sobre a eficácia da suspensão do uso dos bifosfonatos no tratamento da osteonecrose, em virtude de sua ação no longo prazo. Estudos demonstram que a interrupção de seu uso não é relevante no tratamento da osteonecrose.

de seu uso não é relevante no tratamento da osteonecrose.

Quadro 2 - Sinais e sintomas apresentados por pacientes portadores de osteonecrose induzida pelo uso de bifosfonatos.

Sinais	Sintomas
Perda de osso alveolar	Dor óssea
Reabsorção óssea	Parestesia do nervo mentoniano
Alterações de padrão trabecular	Dor neuropática
Espessamento do ligamento periodontal	Exfoliação dentária localizada
Estreitamento do canal alveolar inferior	Odontalgia
Ossos alveolares densos	Alvéolo seco pós-operatório

Os BFs podem apresentar reações adversas, a maior parte focada no sistema digestivo, tais como náuseas, vômitos, diarreia, esofagite com possível evolução para o aparecimento de úlceras esofágicas, além de dores ósseas, musculares, articulares e reações alérgicas. Recentemente, foi identificada uma nova complicação oral, de interesse para a classe odontológica, associada ao tratamento com BFs, denominada Osteonecrose dos maxilares ou Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos (OAB). Trata-se de uma séria reação adversa que acomete por mecanismo ainda desconhecido, os ossos maxilares, provocando grande destruição tecidual (MIGLIORATI et al, 2006).

Os primeiros relatos de OAB envolveram doentes que faziam uso de BFs intravenosos para tratamento de doenças ósseas metastáticas. Alguns casos têm sido associados ao uso de BFs orais, como o alendronato e ibandronato de sódio, muito utilizados nos casos de osteoporose/osteopenia.

Um estudo envolvendo 368 relatos de OAB na Austrália detectou que 94% dos casos eram em pacientes que apresentavam mieloma múltiplo ou metástase óssea e recebiam bifosfonatos intravenosos. Uma pequena proporção fazia uso de bifosfonatos via oral para tratamento de osteoporose. O estudo também relatou que 60% dos casos precederam um procedimento cirúrgico-odontológico (ADRAC, 2005)

A tabela 2 descrita por Migliorati et al em 2006, mostra alguns casos relatados na literatura com os respectivos diagnósticos que levaram os pacientes a receber bifosfonatos, as localizações dos casos de OAB, os tipos de bifosfonatos utilizados e as formas de tratamento, quando conhecidas.

As causas da OAB ainda são obscuras mas parecem advir de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de BFs. Pacientes que fazem uso de BFs e são submetidos a cirurgia dento-alveolar apresentam risco sete vezes maior de adquirir OAB. A mandíbula costuma ser mais afetada que a maxila, infecções periodontais, periapicais e pericoronais predispõe a OAB. Pacientes fumantes, etilistas e com higiene oral deficiente também têm risco aumentado de desenvolver OAB (AAOMS, 2007).

Pacientes são considerados portadores de OAB quando apresentam três características fundamentais: terem sido submetidos a tratamento atual ou prévio com BFs, apresentarem osteonecrose na região maxilofacial por mais de oito semanas, não terem sido submetidos a radioterapia nos maxilares.

Com o intuito de direcionar a abordagem dada aos indivíduos com OAB, a Associação Americana de Cirurgiões Buco Maxilo Faciais (AAOMS, 2007) propôs o uso da seguinte classificação:

1-Pacientes de Risco: fazem uso de BFs, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea

2-Pacientes com OAB:

Estágio 1 :Osteonecrose com exposição, assintomático e sem sinais de infecção

Estágio 2 :Osteonecrose com exposição, em pacientes com sinais clínicos de infecção

Estágio 3 :Osteonecrose com infecção e presença de fratura patológica, fistula extra-oral ou osteólise/seqüestros ósseos.

Nas fases iniciais da OAB, não se detectam manifestações radiográficas e normalmente os pacientes não apresentam sintomas. Quando a exposição óssea torna-se mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de rugosidades em tecido mole que rodeiam a área do osso necrosado, podendo haver indícios de infecção secundária. Em estágios mais avançados os indivíduos podem queixar-se de dor intensa, com áreas de parestesia (MIGLIORATI et al, 2006).

Os indivíduos que fazem uso de 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(AAOMS,2007).

Os pacientes que fazem uso de BFs orais a mais de três anos ou associam seu uso com corticoesteróides,necessitam interromper a administração dos BFs pelo menos três meses antes do procedimento cirúrgico,só devendo retornar o uso após completa cicatrização dos tecidos ósseos envolvidos.a confecção de um termo de consentimento que esclareça os possíveis riscos também é prudente(AAOMS,2007)

Ainda não existem formas totalmente eficientes de controle da OAB,porem,a AAOMS sugeriu estratégias para esta doença de prognóstico ainda duvidoso(Tabela 3)

O uso de anti-sépticos bucais,como a clorexidina a 0,12%,antibioticoterapia sistêmica,alem de procedimentos cirúrgicos,como curetagem e ressecções ósseas,tem sido realizados como estratégias de tratamento(AAOMS,2007)

As lesões de OAB também têm sido tratadas de outras formas incluindo terapia de oxigenação hiperbárica.No entanto a literatuta tem apresentado resultados controversos quanto a eficácia deste tratamento,com embasamentos pouco consistentes(MARX et al,2005,ANGUITA et al,2006).O uso do ozônio também têm sido relatado na literatura com resultados animadores(AGRILLO et al,2006).

Em vista disso tudo,consultas preventivas têm sido recomendads previamente ao tratamento com bifosfonatos,com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção.,Um criterioso extra e intra-bucal deve ser realizado acompanhado de exame radiográfico completo.O paciente deverá ser submetido a 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.

Com o intuito de diminuir os riscos de manifestação da OAB,procedimentos cirúrgicos em pacientes que utilizam BFs devem ser evitados e 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 antibioticoterapia sistêmica.A descontinuação do uso dos BFs por 6 a 8 meses pode ser adotada com consentimento médico,uma vez que a interrupção do tratamento com a droga tem provocado melhora no quadro clinico(MIGLIORATI et al,2006)

Bifosfonatos versus implantodontia

A reabilitação dentária por meio da instalação de implantes osseointegráveis vem sendo, nos últimos anos, cada vez mais executada. Atualmente, grande parte da população que busca essa alternativa de tratamento apresenta idade superior a sessenta anos, enquadrando-se num grupo de maior probabilidade de incidência de patologias metabólicas, como a osteoporose, que pode atingir até um terço desses pacientes.

O desenvolvimento da osteoporose resulta na diminuição da matriz mineral óssea, necessária a instalação dos implantes e obtenção da estabilidade primária requerida para o processo da osseointegração, que teoricamente inviabilizaria essa modalidade de tratamento para os pacientes portadores dessa enfermidade. Entretanto, estudos demonstram que a implantodontia não é contraindicada nesses casos.

Nos últimos anos, a ação dos medicamentos bifosfonatos para o controle do desenvolvimento da osteoporose por meio do processo de aumento da densidade do tecido ósseo e diminuição de sua reabsorção passou a ser vista como opção terapêutica coadjuvante no processo de osseointegração de implantes odontológicos.

Diversos trabalhos realizados com diferentes drogas desse grupo demonstram o aumento de até 8% da densidade óssea em pacientes que fazem uso sistêmico desses medicamentos nos primeiros três anos de tratamento. O sucesso desse tratamento, porém, ainda é contraditório. Grande parte dos estudos sobre a efetividade dos bifosfonatos associada a instalação de implantes osseointegráveis foi realizada em laboratório, não apresentando resultados fiéis para seu uso clínico.

Segundo Chacon et al (2006), a administração de alendronato uma semana antes do procedimento cirúrgico, estendendo-se pelo período de osseointegração em implantes instalados em tíbia e fêmur de coelhos, não interfere na mineralização e osseointegração num período de seis semanas.

Meraw et al (1999) avaliaram a influência do revestimento de implantes com alendronato sobre o tecido ósseo peri-implantar em cães, concluindo que o bifosfonato aumentou significativamente a neoformação e a densidade óssea.

O risco de desencadeamento de um processo de ONIB devido ao trauma decorrente do procedimento cirúrgico deixa dúvidas sobre a segurança da instalação dos implantes. Até a publicação dos primeiros trabalhos associando o uso de bifosfonatos com o desenvolvimento de osteonecrose, as cirurgias para instalação de implantes osseointegráveis em pacientes fazendo uso desses medicamentos eram realizadas sem alterações de protocolos cirúrgicos.

Grant et al (2008) avaliaram 115 pacientes que faziam uso de bifosfonatos orais e foram submetidos a instalação de implantes. Verificando a incidência de ONIB pós-operatória, não sendo encontradas lesões em nenhum paciente, concluíram que o uso do medicamento não interfere no sucesso do tratamento. Esse resultado foi confirmado pelo estudo de Bell e Bell (2008), que avaliaram 101 implantes instalados em 42 pacientes. Entretanto, Marx et al (2007), ao avaliarem 30 pacientes que desenvolveram quadros de ONIB, verificaram que em dois casos (6,7%) o processo foi desencadeado pela instalação de implantes osseointegráveis.

De qualquer modo, ainda que não existam evidências suficientes para a contraindicação de cirurgias eletivas dentoalveolares em pacientes que fazem uso de bifosfonatos via oral por um período inferior a três anos, todos os pacientes devem ser questionados sobre seu uso e alertados sobre os possíveis riscos e benefícios inerentes aos procedimentos.

Em 2006, a American Dental Association (ADA) publicou diretrizes para a realização de tratamentos cirúrgicos em pacientes que fazem uso constante de bifosfonatos

orais. De acordo com o documento, planejamentos cirúrgicos que envolvam periósteo ou osso medular em múltiplos sextantes devem ser realizados em etapas, atuando sobre um sextante ou dente por vez, associado ao uso de colutórios e antimicrobianos. Os demais sextantes só devem ser manipulados após um período de dois meses de acompanhamento, sem a incidência de qualquer alteração patológica da área previamente operada.

Apesar da controvérsia sobre a suspensão ou manutenção da medicação durante o período pré e pós operatório a ADA sugere a descontinuidade do tratamento por um período mínimo de três meses para pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais por mais de três anos, ou que façam uso concomitante de corticosteróides.

É necessário chamar a atenção para o fato de que os estudos relativos a implantodontia se referem ao uso de bifosfonatos orais, que, segundo a literatura, apresentam menor incidência de osteonecrose.

Os protocolos cirúrgicos para pacientes que fazem uso de bifosfonatos endovenosos devem ser diferenciados, uma vez que não existem relatos associando a instalação de implantes com os medicamentos administrados via endovenosa.

Bifosfonatos versus enxertos ósseos

Na cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial, a utilização de enxertos ósseos é frequentemente necessária para diversos fins, como a reconstrução de defeitos ósseos, correção de fissuras palatinas e viabilização de rebordos alveolares para instalação de implantes osseointegráveis. Seu uso, porém, pode ser prejudicado pelo processo de reabsorção do enxerto com o passar do tempo, levando a resultados insatisfatórios. Com o intuito de minimizar o processo de reabsorção dos enxertos, estudos com inibidores da atividade osteoclástica, como os bifosfonatos, vêm sendo realizados com resultados promissores.

Altundal et al (2007) avaliaram a ação da administração subcutânea diária de alendronato (0,25 mg/Kg) sobre enxertos ósseos realizados em ratos por um período de 12 semanas. A análise histológica revelou uma redução significativa da quantidade e do tamanho dos osteoclastos, assim como das lacunas na periferia do enxerto, quando comparadas ao grupo de controle, que recebeu a administração de solução salina.

Bell e Bell (2008) reavaliaram trinta pacientes que faziam uso de bifosfonatos orais e foram submetidos a enxertia óssea para posterior instalação de implantes osseointegráveis, totalizando 68 enxertos, tendo observado falha em apenas um caso. Os enxertos foram realizados com osso autógeno, membranas de colágeno e materiais xenógenos, não tendo sido relatadas deiscências ou processos infecciosos.

De particular importância, o quadro de ONIB merece especial atenção. Ainda que estudos demonstrem que as lesões tendem a ser limitadas em sua extensão, casos de grandes lesões já foram reportados, sendo a opção terapêutica de escolha nesses casos a ressecção óssea e a reconstrução por meio de enxertos.

Em virtude da atividade a longo prazo da maioria dos bifosfonatos utilizados atualmente, a reconstrução dos defeitos provenientes da ressecção da peça patológica num leito com vascularização comprometida pode ser inviável. Desse modo, a utilização de enxertos microvascularizados tem sido indicada com resultados satisfatórios.

De acordo com Ferrarai et al (2008), o enxerto de fíbula é a opção mais indicada, uma vez que proporciona quantidade de osso satisfatória para a reconstrução mandibular, devolvendo o contorno facial e permitindo a instalação de implantes osseointegráveis para a reabilitação protética. Nesse estudo, os autores apresentam um caso clínico de reconstrução total de mandíbula após mandibulectomia, em virtude da

extensa área de osteonecrose em paciente portador de mieloma múltiplo tratado com bifosfonatos. Implantes dentários foram instalados no tecido ósseo do enxerto no mesmo procedimento e a prótese foi instalada 12 meses após a cirurgia, não havendo complicações pós-operatórias.

Segundo Engroff e Kim (2007), o sucesso dos enxertos num leito comprometido pelo uso dos bifosfonatos se deve a três fatores: 1) o processo de necrose ocorre exclusivamente em tecido ósseo, uma vez que os tecidos moles da cavidade bucal não são afetados pela medicação; portanto, uma vez que o tecido necrótico é removido e substituído por tecido ósseo sadio, o tecido mole cicatrizará normalmente; 2) o tecido ósseo tanto da mandíbula quanto da maxila apresenta alta concentração de bifosfonatos em razão do processo crônico de inflamação e da intensa atividade de remodelação óssea pela presença dos dentes, o que não ocorre com o tecido ósseo do enxerto, minimizando os riscos de necrose; 3) os bifosfonatos atuam inibindo a ação osteoclástica e diminuindo a reabsorção óssea, porém a atividade dos osteoblastos não é afetada, proporcionando neoformação óssea e integração do enxerto.

Terapêutica com bifosfonatos: implicações no paciente odontológico

Os bifosfonatos são fármacos utilizados para tratamento de várias doenças ósseas, tais como osteoporose, neoplasias malignas com metástase óssea, hipercalcemia maligna e mieloma múltiplo. Apresentam-se sob duas formas: contendo nitrogênio (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zolendronato) e não contendo nitrogênio (etidronato e tiludronato) em sua composição. Em 1991, o uso por via oral e endovenosa de bifosfonatos nitrogenados (BPsN) foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration). Essa substância não pode ser usada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática. Além disso, a grande afinidade pelo tecido ósseo justifica sua eficácia. Os BPs ligam-se aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea mineralizada por longos períodos de tempo. Entre suas propriedades destacam-se a capacidade de inibir a função osteoclástica e a característica anti-angiogênica. Entre os efeitos adversos mais frequentes observam-se: intolerância gastrointestinal, úlceras e erosões esofágicas, falência renal e mialgia. Além desses, desde 2003 a osteonecrose dos maxilares também tem sido relatada como um importante efeito adverso relacionado a terapia medicamentosa.

A osteonecrose relacionada aos bifosfonatos ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais afetada. Geralmente, a necrose está associada aos bifosfonatos nitrogenados administrados de forma endovenosa. A inibição da atividade osteoclástica causa diminuição da capacidade de remodelamento ósseo, propiciando o desenvolvimento da necrose numa situação em que haja trauma na região óssea. A atividade antiangiogênica diminui o suprimento vascular, possibilitando a ocorrência de isquemia, e consequentemente, necrose tecidual.

A osteonecrose é clinicamente semelhante aquela produzida por radioterapia (osteoradionecrose). Apresenta-se com exposição de osso avascular, podendo estar associada a processo inflamatório, causando dor e dificuldade de função. A maioria dos casos de necrose relacionados a essa terapia medicamentosa, descrita na literatura, ocorreu após tratamento odontológico invasivo como exodontia.

Acredita-se que a ocorrência da necrose pode iniciar não somente no osso,mas no tecido mole também,possivelmente pelas alterações vasculares(causadas pelo fármaco) no tecido traumatizado.

O cirurgião dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento com BPs.Um exame clínico rigoroso e medidas preventivas podem minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos.

Estudos têm mostrado a eficiência do uso de antibióticos no tratamento sintomático das necroses.Pesquisas utilizando a terapia laser de baixa intensidade (Low Level Laser Therapy-LLLT) como possibilidade de tratamento para as necroses associadas a maxilares têm sido realizadas em virtude de seu efeito bioestimulador e potencial antimicrobiano quando utilizada em tecidos bucais.

A terapia com BPs pode dificultar o tratamento ortodôntico.Porem quando usado como medicação auxiliar no tratamento de reimplantes dentários ou implantes de titânio,apresenta resultados satisfatórios.

Marx (2003) concluiu que o tratamento odontológico preventivo,o uso de próteses dentárias com materiais macios e a não colocação de implantes pareciam condutas prudentes para evitar o estabelecimento dessa lesão de difícil tratamento,a osteonecrose.Seu controle,foi obtido por meio de tratamentos com antibióticos,antissépticos e cirurgias.

Em uma revisão de literatura para identificação de casos de osteonecrose de maxilares em indivíduos recebendo bifosfonatos por indicações diversas,os autores observaram que a maioria dos pacientes com necrose apresentava uma condição sistêmica alterada e fazia uso de outras medicações.

Assim,pensando nessa 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 imaginológica oral antes do tratamento com BPs 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(C-telopeptideo) e orientação dos pacientes quanto aos riscos de desenvolverem a osteonecrose.Na anamnese realizada durante o tratamento odontológico,o cirurgião dentista deve estar alerta para identificar pacientes usuários crônicos de BPs e poder prevenir as complicações decorrentes do uso dessa droga.Os oncologistas,por outro lado,devem solicitar aos pacientes que façam avaliação odontológica prévia e mantenham saúde bucal.

A Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial(2007) estabeleceu critérios para o diagnóstico de osteonecrose,incluindo:1)tratamento prévio com bifosfonato;2)exposição óssea persistente por mais de oito semanas;3)nenhuma história de radioterapia prévia.Entretanto,em 2009 foi feita uma revisão para incluir pacientes com o estágio zero da doença,caracterizado por nenhuma evidência de necrose óssea,mas com:1)sintomas inespecíficos,como dor ou odontalgia não explicadas por causas odontogênicas;2)achados clínicos incluindo perda dentária não justificada por doença periodontal crônica e/ou fistula periodontal/periapical não associada a necrose pulpar;3)achados radiográficos incluindo perda óssea não atribuída a doença periodontal crônica,alteração óssea trabecular,e não remodelamento ósseo persistente em áreas de exodontia.

Em um estudo realizado em 2008 foram avaliados 82 pacientes fazendo uso de bifosfonatos,dos quais 78 desenvolveram osteonecrose.Desses,94,9% tinham recebido a medicação endovenosa para tratamento de condições malignas,3,8% por osteoporose e 1,3% para tratamento da doença de Paget.Desses pacientes,46,2% desenvolveram

osteonecrose de maxilares espontaneamente, ao passo que os demais (53,8%) tiveram osteonecrose após uma intervenção cirúrgica. Os autores concluíram que pacientes com distúrbios malignos recebendo BPs endovenosos e/ou com história de quimioterapia, radioterapia ou uso corrente de esteróides são pacientes de alto risco para desenvolvimento de necrose. Relataram ainda que uma vez identificado um paciente de alto risco, esse deve passar por uma rigorosa avaliação odontológica com o objetivo de evitar procedimentos invasivos após início da terapia com BPs.

A etiopatogenia da osteonecrose continua incerta, mas a relação entre o uso de BPs e o desenvolvimento de necrose óssea em tecidos bucais após a manipulação ou trauma está cada vez mais evidente. A doença de base do paciente não parece influenciar tanto quanto o tipo, a dose e o tempo de administração do fármaco.

Regev et al (2008) descreveram uma técnica de extração dentária com menor trauma possível ao tecido ósseo. É um procedimento que causa destruição ao ligamento periodontal e extrusão dentária. É realizada através do uso de uma banda adaptada na porção cervical do dente, a qual é deslocada em direção apical progressivamente. Segundo os autores, das 21 raízes extraídas por essa técnica apenas 3 não tiveram sucesso, o que torna esse procedimento ideal para ser usado em pacientes fazendo uso de BPs.

Vescovi et al (2008) realizaram um estudo para verificar a influência da LLLT no tratamento de osteonecrose em maxilares com ou sem tratamento cirúrgico e/ou medicamentoso associados. Os resultados clínicos evidenciaram melhora naqueles pacientes que foram tratados com laserterapia.

A laserterapia tem potencial para aumentar o controle sobre a osteonecrose em maxilares. Num estudo clínico, observaram que a LLLT melhora os sinais clínicos do paciente que desenvolveu a osteonecrose, considerando sucesso a ausência de sinais de infecção, sintomatologia dolorosa, fistulas orais ou cutâneas e cicatrização da mucosa sobre o tecido ósseo.

Em um estudo de casos realizado na Itália no período de 2004 a 2006 foram relatados 29 pacientes entre 45 e 83 anos recebendo terapia medicamentosa com pamidronato, seguidos por zoledronato (11 pacientes), zoledronato apenas (15 pacientes) e alendronato (três pacientes). O pamidronato 90 mg foi administrado por via endovenosa por 2 a 4 hs a cada quatro semanas, o zoledronato foi aplicado por infusão durante 15 min. Com intervalos de quatro semanas e o alendronato 70 mg foi administrado por via oral, semanalmente. As administrações foram feitas para tratamento de mieloma múltiplo, metástase óssea e osteoporose. Nenhum paciente foi tratado com corticóide. Quatorze pacientes realizaram exodontias prévias no mesmo local onde ocorreu a necrose. O tempo decorrido entre o procedimento odontológico e o desenvolvimento da osteonecrose variou entre um mês e um ano. Um paciente foi submetido a remoção de um implante onde a osteonecrose ocorreu. Ao exame clínico, observou-se uma lesão ulcerada com exposição óssea; histologicamente, osteíte necrótica associada a infiltrado de linfócitos e granulócitos. De acordo com as características clínicas, foi aplicado outro tipo de tratamento: terapia medicamentosa associada ou não a terapia cirúrgica com ou sem bioestimulação com aplicação de laser Nd:YAG. As terapias aplicadas promoveram sucesso parcial, em especial quando o laser foi utilizado. Os autores concluíram que todo paciente que recebe BPs deveria ser encaminhado ao dentista para uma avaliação cuidadosa e que cirurgias em maxilares não são recomendadas nesse período.

4- DISCUSSÃO

A análise das pesquisas realizadas desde 1993 quanto as condições gerais que podem promover reabsorções ósseas e contra-indicar os implantes dentários, percebe-se uma divergência dos autores na colocação da osteoporose como fator de insucesso em boa parte dos implantes dentários. FRANCISCHETTO et al (1993) afirmaram que esta produz redução da massa óssea e do potencial osteoblástico e predomínio da atividade osteoclástica, significativa em mulheres pós menopausa e conhecida como osteoporose primária. LUIZE et al (2005) também reforçam essa mesma opinião, enfatizando que a osteoporose tipo I decorre de diminuição de estrogênio circulante, porém com associação de absorção inadequada de cálcio, abstenção de exercícios físicos, consumo de álcool e tabaco e medicação com esteróides. Recomendam o uso de bifosfonatos reposição hormonal e calcitonina para restabelecimento do metabolismo ósseo. AVOLIO & MARCUCCI (2008), no entanto, afirmaram que o uso prolongado de bifosfonatos, alguns medicamentos e reposição hormonal poderiam alterar o metabolismo ósseo, acentuando a reabsorção. Diferem dessa posição DAO et al (2005) que afirmam não ser a osteoporose fator para contra-indicar implantes dentários, tendo se baseado em um modelo de remodelação óssea normal ou lenta e no fato dos pacientes osteoporóticos terem reparo rápido quando ocorre fratura. Complementando esses dados KOH et al (2009) averiguaram a maneira como a diminuição de estrogênio atua para promover perdas ósseas. Detectaram por análise proteômica um aumento na concentração sanguínea de HSP60 em ratas ovariectomizadas e do fator receptor de ponta TRL-2 e consideraram ambos como mediadores da perda óssea induzida por deficiência de estrogênio.

Quanto a utilização de bifosfonatos há divergência na literatura quanto aos seus efeitos no tecido ósseo. ASTRAND & ASPENBERG (2002) foram favoráveis ao uso do alendronato de sódio por 6 semanas como agente estimulador da função osteoblástica em ratos.

Há concordância entre os autores BARALDI et al (2007), MIGLIORATI et al (2007), MONTOYA et al (2008), MARX et al (2008), LAZAROVICI et al (2010), MARTIN et al (2010) e ALLEN & BURR (2010) quanto aos efeitos desastrosos de bifosfonatos (BIS) para prevenção de metástases e tratamento de osteopenia e osteoporose quanto ao desencadeamento de osteonecrose nos ossos maxilar e mandibular. Os BIS de uso endovenoso se mostraram mais agressivos e em menor tempo de administração que os de uso oral. Todos os autores acima, com exceção de ALLEN & BURR (2010), asseguraram que a ação dos BIS se dá por indução de apoptose do osteoclasto e inibição das funções do osteoblasto, ao passo que ALLEN & BURR (2010) afirmam que a chave para esse metabolismo errôneo está na inter-relação do osteoclasto e osteócito.

O tempo de utilização do BIS para que ele induza o tecido ósseo a necrose variou de 13-35 meses para medicação endovenosa a 60 meses para via oral, com desenvolvimento da mesma inclusive após somente 6 meses de ministração do BIS (LAZAROVICIA et al, 2010); 3 anos (BARALDI et al; 2007) e diferentes dados fornecidos por MIGLIORATI et al (2007) de 4 anos e MARTIN et al (2010) de 103 meses.

O uso concomitante de outros medicamentos como hormônios, corticosteróides ou tabaco favorecem a osteonecrose (MARTIN et al, 2010), fato esse também citado por DEL CONTE et al (2010), quando relatou que sua paciente ingerira BIS por 22 meses e mesmo na ausência deste por outros 32 meses decorrentes, desenvolveu osteonecrose na maxila, junto com associação de quimioterapia associada a talidomida.

Trabalhos realizados em ratos com marcadores de cálcio procuram responder a questões de como age o BIS na sua indução de reabsorção óssea mediada pelo osteoclasto,mas há concordância que as doses,prescrição,tempo de uso e controle do paciente,além da idade e gênero,foram fatores relevantes no desenvolvimento de osteonecroses e perdas de implantes por reabsorção óssea(MARX et al,2008;MONTROYA et al ,2008)

Doenças concomitantes como o diabetes mellitus,tabaco,outros medicamentos(incluindo reposição hormonal e calcitonina)foram ditas como co-fatores para promoção da ósseointegração dos implantes dentários(MARTIN et al,2010;ALLEN&BURR,2010)

Quanto ao metabolismo de ação dos BIS sobre os osteoclastos,os autores concordam que estes promovem apoptose destas células e que alterações mutagênicas favorecem esse fato(BARALDI et al,2007;MIGLIORATI et al,2007;MONTROYA et al,2008;MARX et al,2008;LAZAROVICI et al,2010), o que poderia estar ligado a uma distorção de sinalização pelos genes RANK e seu ligante RANKL(NANCI,2008).

Contudo,os experimentos de KAWAHARA et al(2010) demonstram acúmulo de cálcio em vesículas mitocondriais na face apical de osteoblastos após exposição ao BIS(ácido zolendrônico nitrogenado)o que justificaria,por outro lado uma saturação osteoclástica favorável a inibição de reabsorção mediada por estas células em casos de prevenção de metástases ósseas.Diverge dessa posição NEVILLE_WEBBE&COLEMAN(2010) que afirmam que a hidroxapatita óssea acumula-se no citoplasma,que perdem sua borda em escova e alteram a síntese de uma variante do pirofosfato e ativação da cascata de caspase,adulterando o processo metabólico de ADT/ATP e culminando em apoptose do mesmo,mas também atuando como potente inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos quando do uso do ácido zolendrônico nitrogenado.

5-CONCLUSÃO

Da revisão de literatura concluiu-se que:

O risco potencial de pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos desenvolverem osteonecrose dos maxilares requer 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 a cerca 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 implantado.

Visto que o tratamento com BFs nos casos de neoplasias malignas é imprescindível, cabe a classe médica uma criteriosa avaliação quanto a 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.

Recomenda-se o seguinte posicionamento relativo ao tratamento dentário invasivo (Colocação de Implantes) em pacientes usuários ou em vias de usar bisfosfonatos:

_Aqueles que farão uso de bisfosfonatos por via intravenosa devem ser submetidos a adequação bucal previamente, a exemplo de pacientes que receberão radioterapia

_Aqueles em tratamento com bisfosfonatos por via intravenosa devem evitar procedimentos odontológicos invasivos

_Pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por via oral há menos de 3 anos e que não estão recebendo terapia crônica com corticoides, podem receber tratamento odontológico sem restrições, mas devem ser informados de que apresentam risco muito baixo de desenvolver BIONJ e assinar termo de consentimento para o tratamento

_Aqueles usuários de bisfosfonatos por via oral há menos de 3 anos e que estão recebendo terapia crônica com corticoides nesse período, podem submeter-se a tratamento odontológico, mas precisam ser informados de que apresentam risco de desenvolver BIONJ e devem assinar termo de consentimento para o tratamento. Recomenda-se a suspensão prévia do uso do bisfosfonato por 3 meses, desde que a condição sistêmica permita

_Aqueles que fazem uso de bisfosfonatos por via oral há mais de 3 anos podem submeter-se a tratamento odontológico, mas devem ser informados de que apresentam baixo risco de desenvolver BIONJ, e assinarem termo de consentimento para o tratamento. Recomenda-se a suspensão prévia do uso de bisfosfonatos, tanto 3 meses antes quanto 3 meses após as intervenções odontológicas, desde que a condição sistêmica do paciente permita.

Os bifosfonatos de uso endovenoso são mais agressivos e promovem reabsorções ósseas mediada por osteoclastos em período variável de 6 a 103 meses, com risco de osteonecrose e são fatores de risco para implantes dentários. Quando associados a outros medicamentos com efeitos osteoclásticos contra-indica os implantes dentários.

Os bifosfonatos são medicamentos amplamente utilizados em doenças ósseas e metastáticas. A eficiência e a eficácia desses fármacos usados para o tratamento das doenças sistêmicas são uma certeza. O mecanismo de ação desses fármacos permite que seu uso não seja restrito podendo ser utilizado por outras especialidades como na odontologia. Mais estudos, entretanto, são necessários para verificar o efeito benéfico

desses fármacos quando usado como medicação em reimplantes dentários, implantes de titânio ou traumatismos dentários.

A manutenção da condição de saúde bucal, com visitas frequentes de revisão no odontólogo, é fundamental e imprescindível antes do início da terapia medicamentosa com bifosfonatos. Uma vez iniciada a administração desse fármaco, o paciente deve se manter atento a manutenção da saúde bucal, sob orientação constante do cirurgião-dentista.

A ação dos bifosfonatos sobre a atividade dos osteoclastos vem sendo estudada com o intuito de proporcionar melhores resultados em procedimentos cirúrgicos como a instalação de implantes osseointegráveis ou reconstruções ósseas por meio de enxertos. Ainda que o resultado desses estudos sejam promissores, os protocolos para a indicação clínica dessa terapêutica ainda não estão estabelecidos. Novos estudos devem ser realizados para adequação da prescrição e dosagem dessas drogas para sua utilização efetiva como coadjuvantes nos tratamentos cirúrgicos maxilofaciais.

6-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Barreto,M.A.et al.Evidências Científicas em Estética e Osseointegração,Napoleão ,XVIII,p.558-595,2013.
- 2.Bijvoet,O.L.M.et al.Bisphosphonate on bones.Amsterdam:Elsevier Science,1995
- 3.Carano,A.et al.Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vivo.J.Clin.Invest.,Ann Arbor,v.85,no.2,p.456-461,1990.
- 4.Consolaro,A.Reabsorções dentárias nas especialidades clinicas.Maringá:Dental Press,2012
- 5.Fernandes C,Leite RS,Lanças FM.Bisfosfonatos:síntese,análises químicas e aplicações farmacológicas.Quim Nova 2005;28(2):274-80
- 6.Flanagan,A.M.;Chambers,T.J.Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between bisphosphonates,osteoclasts,and bone.Calc.Tissue Int.,New York, v.49,no.6,p.407-415,1991.
- 7.Fracalossi,A.C.C.Análise da movimentação dentária induzida em ratos:influência do alendronato nas reabsorções dentárias,estudos comparativos em cortes transversais e longitudinais e avaliação microscópica em diferentes períodos de observação.2007.Dissertação(mestrado)_Faculdade de Odontologia de Bauru.Universidade de São Paulo,Bauru,2007.
- 8.Hayashi,S.et al.Commitment and differentiation of stem cells to the osteoclast lineage.Biochem.Cell Biol.,Ottawa,v.76,no.6,p.911-922,1998.
- 9.Hughes,D.E.et al.Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo.J.Bone Miner.Res.,Washington,D.C.,v.10,no.10,p.1478-1487,1995.
- 10.Kim K.J.et al.a novel bisphosphonate inhibits inflammatory bone resorption in rat osteolysis model with continuous infusion of polyethylene particles.J.Orthop.Res.,Hoboken,v.20,no.3,p.499-505,2002.
- 11.Kumar SK,Meru M,Sedghizadeh PP.Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy:a case series.J Contemp Dent Pract 2008;9(1):63-9.2
- 12.Miller,S.C.;Jee,W.S.S.the effect of dichloromethylene diphosphonate,a pyrophosphate analog,on bone and bone cell structure in the growing rat.Anat.Rec.,New York,v.193,no.3,p.439-462,1979.
- 13.Miyajima,K.;Nagahara,K.;Iizuka,T.Orthodontic treatment for a patient after menopause.Angle Orthod.,Appleton,v.66,no.3,p.173-180,1996.
- 14.Parfitt.A.M.et al.A new model for the regulation of bone resorption,with particular reference to the effects of bisphosphonates(theoretical perspective).J.Bone miner.Res.,Washington,D.C.,v.11,no.2,p.150-159,1996.
- 15.Reistma,P.H.et al.Differential action of bisphosphonate(3-amino-1,hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate(APD) and disodium dichloromethylidene Bisphosphonate (CI2MBP)on rat macrophage-mediated bone resorption in vitro.J.Clin.invest.,Ann Arbor,v.70,p.927-933,1982.
- 16.Rodan,G.A.Bisphosphonates:mechanisms of action.Endocr.Rev.,Chevy Chase,v.19,no.1,p.80-100,1998.
- 17.Rodan,G.A.Mechanisms of action of bisphosphonates.Annu.Rev.Pharmacol Toxicol.,Palo Alto,v.38,p.375-388,1998.
- 18.Rodan,G.A.;Fleisch,H.A.Bisphosphonates:mechanisms of action(Perspectives).J.Clin.Investig.,Ann Arbor,v.97,no.12,p.2692-2696,1996.
- 19.Roodman,G.D.Cell biology of the osteoclast.Exp.Hematol.,Amsterdam,v.27,no.8,p.1229-1241,1999.

20. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws :a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-17
21. Russel, R.G.G.; Rogers, M.J. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, New York, v.25, no.1, p.97-106, 1999.
22. Hess LM, Jeter Jm, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J med* 2008;121:475-83
23. Abu-id MH, Warnke PH, Gottaschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil y et al. "Bis-phossoy jaws"—High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36:95-103
24. Santos PSS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. *Rev Brás Hematol Hemoter* 2008;30 (6):501-4
25. Marx Re, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (Osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws; risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillo facial Surg.* 2005;63(11):1567-75
26. Merigo E, Manfredi M, Guidotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E et al. Bone necrosis of jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty nine cases. *Acta Biomed* 2006;77:109-17
27. Martins MAT, Delgioglio a, Martins MD, Pavesi VCS, Lascala CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Res Brás Hematol Hemoter* 2009;31 (1) :41-6
28. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornai C, Nammour S, Manfredi M. Nd-Yag laser bioestimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *J Oral Maxillo Fac Surg* 2007;45:628-32
29. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornai C, Bonanini M et al. Nd-Yag laser bioestimulation in the treatment of biphosphonate-associated of osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 2008;26 (1):37-46
30. Mori GG, Garcia RB, Gomes de Moraes, I Bramante CM, Bernardineli N et al. Morphometric and microscopic evaluation of the effect of a solution of alendronate as an intracanal therapeutic in rat teeth submitted to late reimplantation. *Dent Traumatol* 2007;23:218-21
31. Levin L, Bryson EC, Caplan D, Trope M. Effect topical of alendronate on root resorption of dried replanted dog teeth. *Dent Traumatol* 2001;17:120-26
32. Jacobsen T, Baas J, Kold S, Beckett JE, elmelegaard B, Soballe K. Local bisphosphonate treatment increase fixation of hydroxiapatite-coated implants inserted with bone compaction. *j OrthoRes* 2009;27:189-94
33. Zahrowski JJ. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;135:361-74
34. Thong YL, Messer Hh, Zain RB, Saw LH, Yoong LT. Intracanal bisphosphonate does not inhibit replacement resorption associated with delayed replantation of monkey incisors. *Dent traumatol* 2009;25 (4):386-93
35. Licata, AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. *Ann Pharmacother* 2005;39(4):668-77
36. American association of oral and maxillofacial surgery position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369
37. Regev E, Lustmann J, Nashef R. Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. *J. Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1157-61
38. Bezerra AG, Caldeira CI, Gavini G. Estágio atual e perspectivas futuras do tratamento das reabsorções externas pós-traumatismo dental. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo* 2007;19(2):209-16

39. Consolaro A, Consolaro MFMO. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial* 2008;13(4):19-25
40. Bartzela, T, Turp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;135;16-26
41. Instituto Nacional de Câncer-INCA. Estimativa 2010-Incidência de câncer no Brasil. Brasil, 2010
42. Gabriela Arjoma Jenser dos Santos et al, Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos orais. Divisão de Odontologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-Revista da Pós Graduação da USP vol 19 numero 4 out/nov 2012
43. Thais Sumie Nozu Imada et al, Osteonecrose induzida pelo uso de Alendronato para o tratamento de osteoporose. Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo-Revista da Pós-Graduação da USP vol 19 numero 4 out/nov 2012
44. Frederico Buhatem Medeiros et al, Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos por via oral. Centro de atendimento a Pacientes Especiais (CAPE) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo-Revista da Pós Graduação da USP vol 19 numero 4 out/nov 2012
45. Gláucio Morais e Silva, Alerta :uso de bisfosfonatos deve ser monitorado em tratamentos odontológicos. *Revista do conselho Federal de Odontologia-ago-out 2014*
46. Tang CS, Naylor Ae. Single unit implants versus conventional treatments for compromised teeth: a brief review of the evidence. *J Dent Educ* 2005;(4):414-8
47. Clayman L. Implant reconstruction of the bone-grafted maxilla review of the literature and presentation of 8 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:674-82
48. Listgarten MA. Clinical Trials of endosseous implants: issues in analysis and interpretation. *Ann Periodontol* 1997;1:299-313
49. Carvalho PSP, Mosele Ol. Ocorrência de enfermidades ou condições sistêmicas detectadas após avaliação pré operatória da saúde de 2475 pacientes. *Implant News* 2006;3(4):346-52
50. Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after disphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int Oral Maxillofac Implants* 1995;10 (1):74-8
51. Migliorati CA, Casiglia J, Jacobsen PI, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with Bisphosphonates-associated osteonecrosis. *JADA* 2005,136:1658-68
52. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM et al. Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102 :14 -21
53. Assael LA. A Time for Perspective on Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:877-9
54. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi d, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of Bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005;34:613-7
55. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a History of Bisphosphonates Therapy. *Journal of the Canadian Dental Association* 2005;71 (2) :111-113 a
56. Pires FR et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. *Oral Diseases* 2005;11:365-9
57. Dello Russo NM, Jeffcoat MK, Marx RE Fugazzotto P. Current Issues Forum. *Int Oral Maxillofac Implants* 2007;22(1):146-53

58.Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonates-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:588-3