

**FACULDADE DE SETE LAGOAS – FACSETE**

Especialização em implantodontia

**URIEL CHIOSSI LAMAS WANDERLEY**

**BISFOSFONATO COMO ALTERNATIVA DE TRATAMENTO DE  
LESÕES ÓSSEAS**

Influência no desenvolvimento da osteonecrose e sua relação com a  
implantodontia.

**SANTOS  
2020**

**FACULDADE DE SETE LAGOAS – FACSETE**

Especialização em implantodontia

**URIEL CHIOSSI LAMAS WANDERLEY**

Monografia apresentada a associação  
Brasileira de odontologia ABO – Santos,  
Como requisito para a obtenção de título  
de Especialista em implantodontia, sob  
Orientação do Prof. Marcelo Gaspar.

**SANTOS  
2020**

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que sempre me apoiaram, e continuam apoiando, ao máximo, até que conseguísse concluir meus objetivos.



## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, principalmente, pelo apoio, incentivo e investimento, desde o início nos estudos até esses momentos finais, para que consiga cumprir meus objetivos.

Aos meus professores, que sempre se dispunham em passar seus conhecimentos aos alunos, e que sem eles não seríamos quem somos hoje.

Aos pacientes que tive e que, carinhosamente, depositaram confiança em meus trabalhos; que me ajuda a adquirir, cada vez mais, conhecimento prático e experiência.

A minha namorada, a qual sempre está ao meu lado, me apoiando em tudo que faço.

Aos meus amigos e parentes chegados, que sempre me apoiaram e estiveram presentes em minhas jornadas acadêmicas.

Aos funcionários da instituição, que cuidavam para que o âmbito de aprendizado estivesse sempre em bom estado; com a clínica odontológica sempre em ordem, proporcionando o funcionamento de todos os equipos.

“A vida é curta demais; e temos muita coisa útil a realizar; de maneira que não se justifica a nossa preocupação de responder na altura a todas as coisas desagradáveis que ouvimos.” – Napoleon Hill

WANDERLEY, Uriel C. L. **BISFOSFONATO COMO ALTERNATIVA DE TRATAMENTO DE LESÕES ÓSSEAS:** Influência no desenvolvimento da osteonecrose e sua relação com a implantodontia. 2020. 67 pag. Trabalho de Conclusão de Curso. Odontologia. Associação Brasileira de Odontologia (ABO) de Santos.

## RESUMO

Além de métodos de prevenção, vêm sendo muito utilizados como tratamento de doenças ósseas, os bisfosfonatos (BF'S). Os BF's são análogos químicos do ácido pirofosfônico. Este ácido é identificado no organismo como pirofosfato, um inibidor próprio da reabsorção óssea. Sinteticamente, os BF'S sofrem uma diferenciação do ácido pirofosfônico, onde o átomo central de oxigênio é mudado por um átomo de carbono. Com isso, os BF's se tornam mais fortes, agindo por mais tempo no osso. Os BF's são fármacos recentes, porém apresentam uma expectativa e alternativa terapêutica para a osteoporose, mieloma múltiplo, doença óssea de Paget e outras desordens osseas. Porém Poletti, em 2003, relata diversos casos de osteonecrose associada ao uso de BF's. A osteonecrose tem como característica a morte do osso, que ocorre devido a condições que afetam sua vascularização. Indivíduos administrando BF's, depois de um tempo exibiam áreas de exposição óssea necrótica. A causa da necrose óssea da cavidade oral se dá pelo osso estar em contato com a flora bucal, possibilitando o aparecimento de infecções. A osteonecrose é sugerida devido a bisfosfonatos impedirem a angiogênese capilar, levando a uma posterior morte do osso, graças à redução da dose de vasos sanguíneos. Como a implantodontia é uma cirurgia invasiva, isso favorece o aparecimento da osteonecrose, devido a possível exposição óssea.

**Palavras chave:** osteoporose, mieloma múltiplo, doença óssea de Paget, bisfosfonato, osteonecrose, exposição óssea, implantodontia.

## ABSTRACT

In addition to prevention methods, have been widely used as treatment of bone diseases, bisphosphonates (BF'S). BF's are chemical analogs of pyrophosphonic acid. This acid is identified in the body as pyrophosphate, a proper inhibitor of bone resorption. Synthetically, BF's undergo a differentiation of pyrophosphonic acid, where the central oxygen atom is changed by a carbon atom. With this, the BF's will become stronger, acting longer on the bone. BF's are recent drugs, but present an expectation and therapeutic alternative for osteoporosis, multiple myeloma, Paget's bone disease and other bone disorders. However, Poletti, in 2003, reported several cases of osteonecrosis associated with the use of BF's. Osteonecrosis is characterized by bone death, which occurs due to conditions that affect its vascularization. Individuals administering BF's, after a while exhibited areas of necrotic bone exposure. The cause of bone necrosis of the oral cavity is because the bone is in contact with the oral flora, allowing the appearance of infections. Osteonecrosis is suggested because bisphosphonates prevent capillary angiogenesis, leading to a subsequent death of the bone, thanks to reduced dose of blood vessels. As the implant is an invasive surgery, this favors the appearance of osteonecrosis due to possible bone exposure.

**Keywords:** osteoporosis, multiple myeloma, Paget's bone disease, bisphosphonate, osteonecrosis, bone exposure, implant.



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	13
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	51
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	51
<b>3.2 Objetivo Específico</b> .....	51
<b>3.3 Problema</b> .....	51
<b>3.4 Hipótese</b> .....	52
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	53
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	56
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	58

## INTRODUÇÃO

Este trabalho tem como objetivo abordar o assunto no que se refere o uso de fármacos anti-reabsortivos, como os bisfosfonatos, no tratamento de doenças ósseas, sendo citado a terapia sobre pacientes portadores de doenças ósseas.

Falaremos, brevemente, sobre algumas doenças do tecido ósseo que costumam aparecer bastante em trabalhos que citam a indicação da terapia com bifosfonatos.

Este tema surgiu de uma necessidade em compreender o que ocorre no tecido ósseo durante o uso desses fármacos, o qual diz respeito a sua influência como um potencializador dos aparecimentos de lesões como osteonecrose.

O desenrolar subsequente é o interesse em trazer à baila estes eventos do medicamento no osso, para que possamos compreender melhor o porquê da necrose óssea.

Para abordar esta questão farmacológica, levantamentos bibliográficos embasaram esse trabalho.

Por meio desta pesquisa, constatou-se que existe uma necessidade dos cirurgiões dentistas em informar a população, em especialmente os mais idosos, que possuem uma maior tendência a terem osteoporose, sobre a importância de se fazer um tratamento odontológico completo prévio, ao início da terapia com bisfosfonatos. Outras doenças também serão abordadas.

Esta pesquisa tem uma relação elucidativa, fazendo que o espaço clínico seja envolvido pela clareza e maior assertividade no trato com o paciente.

Este tema foi escolhido sob a condição de reconhecer os efeitos dos bisfosfonatos atuantes no tecido ósseo, o que acarretará maiores probabilidades de os indivíduos adquirirem a osteonecrose.

Os profissionais da área têm a necessidade do entendimento do mecanismo de ação dos bisfosfonatos, para poder se ter um melhor plano de tratamento para aquele paciente que faz uso dessa substância, bem como o cuidado ao se fazer uma cirurgia mais invasiva, o que poderá levar à exposição óssea.

Este trabalho contribui com a produção de conhecimento, pois, se há uma lacuna referente ao tema, isso sugere que o presente trabalho possa servir como base na ampliação do assunto, caso haja interesse por parte de algum pesquisador, em levar mais elementos para enriquecer o entendimento das modificações ósseas durante o tratamento com bisfosfonatos.

Avaliar o papel do cirurgião dentista na relação com o paciente em situações clínicas onde pode ocorrer a exposição do osso, parece ser necessário neste contexto atual, onde o uso de bisfosfonatos vem cada vez mais se popularizando entre os indivíduos portadores de lesões ósseas e mais pessoas aderem a essa forma de tratamento.

O trabalho deverá abordar as seguintes questões para que se possa chegar às considerações finais, descritas nos capítulos abaixo:

I – Osteoporose;

II – Mieloma múltiplo;

III – Doença óssea de Paget;

IV – Mecanismo de ação dos bisfosfonatos;

V – Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos;

VI – O processo de osseointegração e os riscos da implantodontia.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### Capítulo I

Neste capítulo será abordado o que é a osteoporose e suas complicações ósseas.

O tecido ósseo é composto por três formas de células: os osteoblastos, responsáveis pela formação de osso por deposição de elementos proteicos na matriz, conduzindo a sua mineralização. Os osteoclastos, responsável pela reabsorção do osso. Elas eliminam a matriz quando o osso necessita de remodelação. E, por fim, os osteócitos. Essas células são encontradas no fundo das fibras proteicas da matriz óssea, devendo estar incluído na homeostase do cálcio presente no plasma. (JUDAS, F., et. al. 2012).

A osteoporose é uma lesão no osso, onde há uma queda considerável da quantidade de sua massa, deixando os ossos ocos, mais delgados e com alta fragilidade, deixando o esqueleto mais suscetível a fraturas. (KARSHAL, M.A., et al 2006).

Osteoporose é constituída por uma alteração osteometabólica resultando na perda de consistência de minerais do osso, com decomposição da arquitetura óssea, o que causará uma intensificação das chances de fraturas devido à debilidade óssea. (NETO, A. M. P., et al. 2002).

Os osteoclastos são os responsáveis pela reabsorção do osso, que pela excreção de ácido clorídrico reabsorvem a matriz óssea. Posteriormente a atividade de osteoclastos no lugar da reabsorção óssea, entra em ação os osteoblastos que produzirão osso novo. (CAWSTON, T.E., et al. 2010).

Ocorrem duas etapas na mineralização do osso realizados pelos osteoblastos, onde na primeira fase irá acontecer a deposição de cristais de hidroxiapatita no meio das fibras colágenas. Já na segunda etapa, ocorre a deposição extra de minerais no lugar onde ocorreu a reabsorção óssea. (CAWSTON, T.E., et al. 2010).

Um dos indícios clínicos básicos da osteoporose são as fragmentações no osso, sendo elas as mais presentes em vértebras, fêmur e antebraço. As fraturas têm amplo valor perante ao grupo social, levando-se em conta as graves relevâncias físicas, atingindo a pessoa. (NETO, A. M. P., et al. 2002).

Estas mesmas fraturas do osso, não são responsáveis exatamente pelo falecimento do indivíduo, porém se agregam ao elevado aumento da mortalidade. Uma clara diminuição no bem-estar junto ao aumento da letalidade faz com que a osteoporose se torne uma complicação na saúde pública, na qual vêm se expandindo cada vez mais. (CASTRO, M. L., et al. 2008).

A perda óssea, que é inevitável após a meia-idade, aumenta as chances de o indivíduo adquirir osteoporose. Principalmente aqueles que conseguem chegar aos 70 anos, ou ultrapassam essa idade. Com isso, fica fácil entender que a osteoporose é uma questão de tempo, que afetará todos aqueles indivíduos que forem capazes de chegar a essa idade. Desse modo, o cuidado para evitar que ocorram essas quebras osteoporóticas tem de ser levadas em consideração para que o nosso envelhecer ocorra de maneira afortunada. Essa debilidade do osso é comumente mais em mulheres do que em homens, em uma proporção de 4:1. (KARSHAL, M.A., et al 2006).

O surgimento dessa lesão está relacionado com os níveis de hormônio no corpo, em especial de um hormônio da mulher, o estrogênio. Este hormônio ajuda a

preservar a estabilidade entre a perda e ganho de densidade óssea. E na menopausa, esses níveis desse hormônio diminuem drasticamente e, com isso, o tecido ósseo começa a absorver menos quantidade de Cálcio, tornando-se mais propício a sofrer fraturas. Esse hormônio também se encontra no organismo masculino, porém em uma parcela menor. (KARSHAL, M.A., et al 2006).

Uma maneira de se prevenir contra a osteoporose são as atividades físicas. Dentre elas, a corrida é considerada muito eficaz. Pois, através de estudos, foi visto um acréscimo na densidade mineral do osso na coluna, realçando a prática da corrida ou exercícios aeróbicos de 20 a 30 minutos, se efetuado 3 vezes semanalmente, devido sua colaboração para que ocorra o aumento na densidade mineral óssea. (NETO, A. M. P., et al. 2002).

Outro método de prevenção é o treinamento com peso, mais conhecido como musculação. Este método de treino com pesos é fundamental para a evolução e a conservação de um esqueleto com saúde, sendo que esse tipo de exercício provoca um forte estímulo, que ajudará na adição da massa óssea. (SANTOS, M. L., et. al. 2010)

A densidade óssea apropriada para a pessoa em específico está diretamente ligada a uma boa alimentação, ingerindo nutrientes de qualidade em uma dieta equilibrada, balanceando as calorias e suplementação de vitamina D e cálcio, devido sua necessidade. (NETO, A. M. P., et al. 2002).

Falando agora sobre o esqueleto, cálcio é considerado o nutriente primordial para que se ocorra um ganho elevado de massa óssea, servindo como precaução e tratamento da osteoporose. Mesmo que hajam várias fontes de cálcio disponíveis, além dos suplementos, o leite e seus derivados possuem a maior parcela de cálcio disponível. (NETO, A. M. P., et al. 2002).

Para que ocorra uma formação de vitamina D na pele, é importante uma apropriada exposição ao sol. Essa vitamina é muito importante para a melhor preservação do nosso esqueleto. Ainda que boa parte dela seja proveniente da dieta, hoje é sabido que a vitamina D é capaz de ser produzida na pele através do estímulo recebido pelos raios solares. (NETO, A. M. P., et al. 2002).

Se prevenir contra as quedas também é importante para se evitar fraturas no paciente com osteoporose. Cerca de 90% das fraturas de quadril ocorrem por causa de quedas, em pessoas com osteoporose. Além disso, é considerado o principal motivo de morte acidental para os idosos acima de 65 anos. (NETO, A. M. P., et al 2002).



## Capítulo II

Esse capítulo será destinado à falar sobre o mieloma múltiplo, um outro tipo de lesão óssea recorrente, e suas características.

Essa doença, que é um processo patológico de células do linfócito B, tem como característica o aumento anormal e neoplásico de células plasmócito na medula óssea do indivíduo. Alguns sintomas como: insuficiência renal, debilidade do sistema imunológico, degeneração óssea e anemia são observados, devido à produção e secreção de imunoglobulina por essas células que estarão presentes na medula. (AHLERT, P. 2013)

A mudança ocorrida na medula óssea irá garantir o aumento do tumor pela ação conjunta da célula patológica, do estroma e das citocinas presentes no local. E essa mudança se dará pela proliferação dos plasmócitos que sofrerão alterações em seu genoma, e sem que possa ocorrer a apoptose dessas células neoplásicas. (AHLERT, P. 2013)

Além desses sintomas já citados, outros como infecções, fraqueza e dores nos ossos são notados em pacientes portadores dessa doença, necessitando, assim, um grande conhecimento por parte do médico, para que este solicite os exames necessários e encaminhe os pacientes à um especialista. (AHLERT, P. 2013)

O mieloma múltiplo tem incidência de 1% de todas as neoplasias e corresponde a 10% das lesões sanguíneas de caráter maligno. (FERREIRA, S. F. de S., 2018)

E de 10 a 30% das incidências dessa doença em ossos maxilares se dá na mandíbula, particularmente na região de molares, ramo e ângulo, em função a essas

regiões serem mais trabeculares e terem uma maior atividade hematopoiética. (SILVEIRA, D. E. J., et. al. 2005)

Seu método terapêutico em pacientes que não apresentem nenhum desses sintomas citados acima, não foi observado melhora significativa quanto ao tratamento com quimioterapia. Já em pacientes que apresentaram alguns desses sintomas, o início do tratamento deve ser realizado de forma imediata. (SUCRO, L. V. et al., 2009)

Devido a um maior entendimento sobre o percurso natural da doença e sua patogênese, à elevação da expectativa em todo o mundo e aos recursos laboratoriais melhorados, houve um aumento na quantidade de casos de mieloma múltiplo nos últimos anos. (ROBERTA, O. P., et. al. 2009)

A causa de sua aparição ainda não é tão conclusiva, porem alguns fatores como a genética do individuo, tratamentos debilitadores do sistema imunológico, radiação, algumas doenças inflamatórias crônicas e exposição ao benzeno podem ser um indicativo do processo que pode desencadear a doença. (KLAUS, D. G., et. al. 2009)

Além disso, a ideia desse diagnostico, comumente, é devido à exclusão de outras patologias. Isso a torna uma doença com um complicado diagnóstico, pois é uma doença sem uma representação específica. Por conta disso tem, frequentemente, sua primeira manifestação clinica como um achado, o que acaba por distrair o foco dos médicos quanto ao seu diagnóstico. (ATAÍDE, M. S., et. al. 2011)

A doença é de caráter incurável, tendo assim, a necessidade de uma rápida detecção da patologia, para que, mesmo não havendo um protocolo definitivo para tratar os indivíduos, haja um aumento significativo na sobrevida do paciente.

Portanto, o conhecimento sobre a doença é de grande interesse para que sejam feitos os corretos pedidos de exames hematológicos. (FREITAS NETO, A. M., et. al. 2018)

Essa proliferação de plamócitos na medula óssea, representativo forte da doença, com certa frecuencia acaba por acometer os ossos ao seu redor, danificando o esqueleto pelo aumento da atividade das células osteoclásticas e diminuição da atividade das células osteoblásticas, deixando o osso frágil e sujeito a fraturas e fortes dores. (FERREIRA, S. F. de S., 2018)

Os bisfosfonatos são usados em casos de mieloma múltiplo por serem, justamente, agentes inibidores das células osteoclásticas. Por isso são usados como terapia da doença, por minimizar a morbidade e mortalidade do esqueleto, devido a essa inibição das células. (FERREIRA, S. F. de S., 2018)

Nos próximos capítulos, entraremos a fundo sobre o mecanismo de ação dos bisfosfonatos e suas consequencias clinicas, principalmente em cirurgias.

### Capítulo III

Nesse capítulo, falaremos sobre outra doença óssea incidente, que também tem como uma das formas de tratamento o uso de bisfosfonatos, a doença óssea de Paget.

A doença de Paget é conhecida pelas complicações no esqueleto do indivíduo, com a marcante característica de o deixar deformado, facilitando injúrias e dores. Ela atua atingindo as células responsáveis pela aposição e reabsorção dos ossos, as deixando com sua função lesada, perdendo sua eficiência. Foi descrita pela primeira vez no ano de 1877 por Sir James Paget, por isso levou este nome, que a descreveu como sendo uma doença que eleva a atividade de remodelação óssea. (NASCIMENTO, L. S., et. al., 2011)

Essa característica de deformações se dá pelo fato de que o local afetado tem sua estrutura óssea reduzida, ficando com sua resistência inferior à de um osso saudável, o deixando mais frágil e modificável sob algum sobrepeso ou força tensional muscular. (NASCIMENTO, L. S., et al. 2011)

Ela é descrita, por ter nas regiões atingidas, um ganho na quantidade e tamanho das células osteoclásticas presentes no local, enquanto os outros ossos, que não foram acometidos, permanecem em quantidades normais dessas células. Esses osteoclástos, por estarem maiores, acabam induzindo uma intensa reabsorção do osso, o que acaba por potencializar o recrutamento de células osteoblásticas, o que derivará um acréscimo da formação óssea. Esse ritmo mais acelerado no processo de remodelação do osso é responsável pela forma desorganizada da estrutura óssea e sua fraqueza. (NATASHA, M., et. al., 2018)

Além das fraturas, deformações e as dores, outros sintomas podem ser percebidos em conjunto, como sinais neurológicos, cardíacos, do aparelho auditivo e oftalmológico. Tem como maiores incidências os ossos do crânio, bacia, vértebras, fêmur e tíbia. Sendo que o comprometimento do crânio, das vertebrae e os sinais neurológicos são mais comumente encontrados em mulheres, aparecendo em 30% das afetadas. (DUARTE, F. P., et. al., 2014)

Mesmo que se tenha alguma evidencia sobre a causa dessa doença, como fatores genéticos e ambientais, sua etiologia permanece como duvidosa, tendo, até o momento, um significativo gene ligado a essa doença, o SQSTM1. A causa mais comumente encontrada da doença de Paget clássica é a mutação desse mesmo gene, sendo responsável em torno de 10% dos indivíduos afetados. (GRIZ, L., et. al., 2013)

Existem indícios que essas mutações podem diminuir a pratica de tomada das proteínas do citoplasma, mudando, assim, o fator nuclear K<sub>b</sub>, o que resultará em um avanço da osteoclastogênese. (GRIZ, L., et. al., 2014)

Protocolos de manutenção clinica da doença de Paget foram divulgadas em vários países por bancadas de especialistas. Dentre os sintomas, a dor nos ossos acometidos pela doença é o único que reúne fortes evidencias clínicas de que há algum beneficio com o tratamento, sendo assim, uma indicação definitiva para a terapia. Mas é importante saber diferenciar a dor causada por essa doença, de alguma dor óssea em consequencia de algum problema na articulação, por exemplo. Enquanto dores provenientes de ossos pagéticos são sentidas mesmo com o paciente em repouso, a dor articular se dá apenas durante a movimentação do individuo e, sendo assim, respondem a analgésicos, mas não responderiam a medicamentos específicos para a doença de Paget. (MICHOU, L. et. al., 2011)

A base terapêutica para o tratamento da doença óssea é o uso de drogas anti-reabsortivas, como os bisfosfonatos. Os bisfosfonatos mais modernos possuem nitrogênio em sua cadeia, potencializando seu efeito, e ele vai atuar na indução a apoptose das células osteoclásticas. (KRAVETS, I. 2018)

Conforme a compreensão sobre a doença for avançando, podem surgir diferentes tipos de tratamentos, aumentando suas alternativas, com uma visão de médio prazo para o controle dessa doença e de outros distúrbios no metabolismo do osso. (MICHOU, L. et. al., 2011)

Além de métodos de prevenção, vêm sido muito utilizado na medicina como tratamento de doenças ósseas, como essas citadas e outras, os bisfosfonatos. Estes que tem efeito na diminuição das atividades das células osteoclásticas, responsáveis pela reabsorção do osso. (FERREIRA-JUNIOR, C. D., et al 2007).

## Capítulo IV

Neste capítulo explanaremos sobre bisfosfonatos, pois se transformaram em uma possibilidade terapêutica para uma gama de doenças ósseas com ação exagerada dos osteoclastos, como as que citamos acima.

Os bisfosfonatos são medicamentos que vão atuar sobre o metabolismo do osso, diminuindo o risco de fraturas do osso, através do aumento da massa óssea, tendo eficácia no tratamento de várias neoplasias e desordens ósseas. (IZQUIERDO, C. M., et. al., 2011).

Os bisfosfonatos possuem duas maneiras de serem empregados: por via oral e intravenosa. Sua utilização por via oral os fazem terem menos absorção e serem de mais fácil eliminação pelos rins, por serem afetados pela alimentação. É estimado que seus usos por via oral têm ajudado na precaução de mais ou menos 50% das fraturas vertebrais e de 35 a 50% das não-vertebrais. Também é determinado que cerca de 50% da dose de bisfosfonato usada irá se concentrar em áreas de mineralização do osso, podendo ficar lá por meses ou até anos, até sua total absorção pelo organismo. (COELHO, A. I., et al 2010).

O grau de bisfosfonato que ficará retido no tecido ósseo pode ter uma grande variação de paciente para paciente e suas condições clínicas. Porém, se acredita que essa quantidade que ficará no tecido ósseo impactará, principalmente, na remodelação do osso, impedindo que essa ocorra de maneira eficaz. (DRAKE, M. T., et. al. 2008)

Já, quando utilizados por via intravenosa, têm como propósito o uso em indivíduos com hipercalemia e tumores sólidos com metástases ósseas. Porém

esse meio de administração vem sido associado com o surgimento da osteonecrose. (MIGLIORATI, C.A., 2006).

A relação do aparecimento da osteonecrose com o uso oral do medicamento é um acontecimento raro, com uma menor regularidade, porém que é real. Ela também é mais previsível e menos grave quando comparada à osteonecrose induzida por uso de bisfosfonatos intravenosos. (MARX, R.E., et al 2008).

Ao contrario da administração por via endovenosa, o fármaco, quando ingerido por via oral, diminui significativamente o risco de aparição da osteonecrose. Porem, com a alta incidência de individuos que fazem a ingestão desse medicamento, para tratar alguma doença óssea, há chances dos profissionais encontrarem um ou outro caso, mesmo em caso de uso da mesma por via oral. (MALLMANN, B. S., 2015)

Protocolos de manejo em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos via endovenosa, em procedimentos cirúrgicos, sugere a prescrição de antibioticoterapia de 1 dia a uma semana antes do procedimento, e pós operatório com a mesma prescrição de antibióticos que podem ir até 17 dias após o procedimento. Mesmo assim, há um consenso entre grande parte dos autores de que a administração da antibioticoterapia deverá ser mantida até se notar a completa cicatrização e cura da loja cirúrgica. (BERMUDES-BEJARANO, E. B., et. al. 2017)

Assim que houver a interrupção da terapia com bisfosfonatos, há a tendência de diminuição, até o desaparecimento, dos efeitos causados por esse fármaco. Esses são medicamentos singulares, pois se prendem a hidroxapatita e podem continuar no local durante vários anos. (MC CLUNG, M., et. al. 2013)

O descobrimento de que os bisfosfonatos eram capazes de impedir a reabsorção do osso ocorreu no ano de 1960, posteriormente a alguns testes para



apontar agentes que fossem similares ao pirofosfato e que fossem capazes de controlar a calcificação do osso. Com isso, se tornando bem utilizáveis para a providência da calcificação heterotrópica. (BROZOSKI, H. A., et. al., 2012).

Segundo Siri Folques:

Os bifosfonatos que contêm um átomo de nitrogênio primário numa cadeia alquílica (pamidronato e alendronato) podem ser 10 a 1000 vezes mais potentes do que os bifosfonatos não nitrogenados. Os bifosfonatos mais potentes na inibição da reabsorção óssea são os que apresentam um átomo de nitrogênio.

Os bisfosfonatos podem ter, ainda, sua potencia aumentada, a depender da organização dos átomos de nitrogênio nas cadeias laterais, dividindo o medicamento em dois grupos: nitrogenados e não-nitrogenados. São exemplos de bisfosfonatos nitrogenados o ácido Zolendronico ou Zolendronato, o Alendronato de Sódio, o Pamidronato de Sódio, o Ibandronato de Sódio e o Risendronato de Sódio. (CHAVES, R. A. C., et. al. 2018)

Hoje em dia, a principal opção terapêutica para algumas doenças ósseas são os bisfosfonatos que contenham nitrogênio em sua cadeia, como alendronato, ibandronato e risendronato, que são agentes que causam a inibição da reabsorção do osso, mediadas pelos osteoclastos. Com isso, eles são chamados de agentes anti-reabsortivos. Esses agentes minimizam a reabsorção óssea pois impossibilitam a ação os osteoclastos, também como sua leva de precursores. (PAZIANAS, M., et al. 2010).

Indivíduos que fazem terapia com bisfosfonatos possuem riscos correlacionados à procedimentos mais invasivos que envolvam os maxilares, como extração dentária, implantes dentários ou outros tipos de cirurgias, pois esses podem desencadear o processo de osteonecrose, posteriormente à cirurgia. Para analisar os riscos e possíveis prognósticos em procedimentos nesses pacientes, deve-se fazer pedidos de exames. Um deles, e o mais utilizado hoje em dia, com esse objetivo é o teste sérico de telepeptídeo C-terminal (CTX) em jejum. Esse exame é utilizado para medir o nível de reabsorção e remodelação do osso., por ser um marcador biológico. (DAL PRÁ, K. J., et. al., 2016)

Cerca de 90% da matriz orgânica do osso é composta pelo colágeno tipo I. Durante o curso da reabsorção óssea, o colágeno é fragmentado, fazendo com que os telepeptídeos, presentes nas suas extremidades, caiam na corrente sanguínea, e serão excretados na urina. Os telepeptídeos podem ser dosados no sangue ou na própria urina, sendo gerados dois tipos: o aminoterminal (NTX) e o carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX). Para se obter um resultado mais preciso desse exame, a colheita do sangue ou da urina deve ser realizada com o paciente em jejum, de preferência, devido as possíveis alterações nos marcadores, influenciados pelos alimentos ingeridos. Os valores presentes no resultado também podem ser influenciados pela idade e sexo do indivíduo. (OLIVEIRA, A. B., 2016).

Conforme foram aparecendo casos de osteonecrose associadas ao uso de bisfosfonatos, foi-se necessário o descobrimento de algum tipo de exame, e com isso surgiu o exame CTX, uma análise que mede o grau de reabsorção e remodelação do osso daquele paciente, fornecendo dados sobre o risco de se realizar algum procedimento cirúrgico. (GALVÃO, L. G., et. al. 2019).

Sobre os valores mostrados no resultado desse exame, é aconselhável realizar procedimentos cirúrgicos quando a medição de pg/ml estiver acima de 150. Valores abaixo desse número já indicam um sinal de alerta quanto a se realizar algum procedimento mais invasivo. É indicado a suspensão do medicamento por 4 a 6 meses previamente ao procedimento (junto a mais um novo pedido do exame para se avaliar se houve melhora nessa taxa de remodelação óssea), ou avaliar outras opções de tratamento envolvendo próteses dentárias. Valores acima de 150 pg/ml possibilitam a realização de qualquer tipo de cirurgia com muito baixo risco para o paciente e sem a obrigação de suspensão do fármaco contendo o bisfosfonato. (LIECHOCKI, D. G. L., 2013).

Estudiosos relataram que esses agentes anti-reabsortivos também oferecem a propagação dos osteoblastos e diferenciação, e não só o bloqueio da reabsorção de células osteoclásticas no tecido ósseo. (MALTA, D. A. C., 2011).

Essa variedade de fármacos, os bisfosfonatos, inibem a perda de massa óssea pois eles bloqueiam o receptor RANKL<sup>1</sup> impedindo a distinção e o estímulo osteoclástico, diminuindo a chance de fraturas. (NAIDU, A. et al. 2008).

Os bisfosfonatos são análogos químicos do ácido pirofosfônico, substância endógena. Este ácido é identificado no próprio organismo como pirofosfato, um inibidor próprio da reabsorção do osso. Entretanto, como esse elemento acaba sofrendo uma rápida hidrólise enzimática, ela não é capaz de ser usada como agente terapêutico no tratamento de doenças que acometam o osso. Sinteticamente, os bisfosfonatos sofrem uma diferenciação do ácido pirofosfônico, onde o átomo central de oxigênio é mudado por um átomo de carbono. A partir dessa mudança, os bisfosfonatos se tornarão mais fortes em relação a degeneração enzimática, e com

---

<sup>1</sup> RANKL - ligante do receptor do fator nuclear kapa B

isso possam obter um maior tempo de meia-vida biológica, o bastante para agir sobre o metabolismo ósseo. (DANNEMANN, et al. 2006).

Os bisfosfonatos constituem uma classe de elementos químicos que mostram uma união P-C-P em sua forma, e com isso eles possuem uma alta disponibilidade no metabolismo por não haver nenhuma enzima capaz de quebrar essa ligação. (CHAVES, R. A. C., et al. 2018)

Os bisfosfonatos não são transformados em metabólitos durante o processo de excreção, com isso mantem sua estrutura inalterada. A presença de radicais unidos ao carbono central, chamados de R1 e R2m proporcionam a existência de vários fármacos, os quais cada um com propriedades únicas. Estes possibilitam, também, que cada fármaco tenha um tipo de duração do seu mecanismo de ação e efeitos secundários. Quando modificados, os radicais R1 vão alterar a habilidade do fármaco ligar-se ao osso, e modificações no radical R2 vão mexer na sua potencia terapêutica. (MENDES, J. M., 2017)

Em vários países se usam, como fármaco prescrito de forma mais comum, como uma forma de terapia para o tratamento da doença óssea. Dentre esses medicamentos, o Alendronato foi o primeiro a ser adotado nos EUA, em 1995. (WAALEN, J. 2010).

Pela grandeza dos bisfosfonatos, sua entrada na membrana celular fica restringido, isso pode se esclarecer devido a pequena taxa de absorção pelo intestino, cerca de 1% a 7% apenas. Esse número reduzido de absorvência se dá pelo fato de estes fármacos serem pouco lipofílicos, o que acaba atrapalhando sua condução pela barreira epitelial. Quando absorvidos, possui uma alta compatibilidade com o mineral ósseo. Essa alta afinidade se dá pelo fato de os bisfosfonatos se ligarem aos cristais de hidroxiapatita. Essa compatibilidade pela

hidroxiapatita esclarece essa ação farmacológica especial desses agentes sobre os minerais ósseos. (SAMPAIO, F. C., et. al., 2010).

Bisfosfonatos que possuem maior compatibilidade pela estrutura óssea, vão se ligar com mais qualidade à face óssea, porém se disseminam lentamente pelo osso, enquanto os agentes anti-reabsortivos que não possuem tanta afinidade pelo osso, se espalham mais extensamente pelo osso, porém possuem um tempo reduzido de habitação após a suspensão de seu uso. (WATTS, N. B., et al. 2010).

Para tentar justificar o ganho de massa óssea que os bisfosfonatos causam, temos duas explicações. A primeira é que a diminuição na reabsorção do osso não ocorre no mesmo instante que a redução na formação óssea, originando um aumento de massa óssea, um tanto que rápido. A outra explicação é de que o osso recém-formado vai ter menor probabilidade de ser neoformado, posteriormente a redução do volume de remodelação, e, com isso, vai ter mais osso para integrar sua mineralização. (RUSSELL et al., 2008; ALLEN et al., 2010).

Há uma aprovação generalizada de que o propósito dos bisfosfonatos é atingir as células osteoclásticas, a nível celular, seja de forma direta ou indireta, pelas células moduladoras. É reconhecido que os osteoblastos conseguem administrar a entrada e funcionamento de osteoclastos nas condições fisiológicas e patológicas. (SAMPAIO, F. C., et. al., 2010).

Recentemente, tem sido mostrado que parte dos efeitos de inibição dos bisfosfonatos em osteoclastos é devido a uma ação dos osteoblastos. Devido os osteoclastos realizarem endocitose, os bisfosfonatos que estão no local em que ocorreu a reabsorção, conseguem adentrar nestas células, o que afetará seu metabolismo intracelular provocando a apoptose. (NEVES, M., et al. 2002).

Os bisfosfonatos com ausência de átomos de nitrogênio em sua forma, os da primeira geração, funcionam de forma semelhante a ATP, bloqueando as enzimas que são dependentes da ATP e produzir metabolitos que, também, provocam a apoptose dos osteoclastos. (PAPAPOULOS, S. E., 2008).

Seu funcionamento no organismo como tratamento dessa doença, até então, não está bem explicitada, porém é sabido que ocorre a diminuição da densidade óssea devido a sua eficiência de provocar, direta ou indiretamente, a apoptose das células osteoclásticas ou desativá-los, impossibilitando sua função de reabsorção do osso. (RESZKA, 2002).

Em uma forma geral, os bisfosfonatos possuem baixos efeitos contrários, se administradas de forma correta e supervisionada. (JUNIOR, J. C. F., et. al., 2019).

Os bisfosfonatos são fármacos recentes, porém já apresentam uma expectativa e a alternativa terapêutica para a osteoporose, sendo o alendronato de sódio, que pertence a segunda geração de bisfosfonatos, como principal medicamento, tendo menores efeitos colaterais comparado aos bisfosfonatos de primeira geração. (CORDEIRO, M. P., et al. 2009).

Esse fármaco tornou-se popular graças a sua principal indicação, a prevenção e tratamento da osteoporose. O ácido Ibandrônico endovenoso teve sua autorização principal, como sendo eficaz no tratamento da osteoporose, em 2006, seguido pelo ácido Zolendrônico, em 2007. (WYSOWSKI, D. K., et. al., 2013).

Os relatos iniciais da aparição de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos foi relacionada a alguma extração dentária, ou outros procedimentos que se faça necessária uma alta taxa de reabsorção e formação óssea. Devido a esse fato, começou-se a questionar sobre a segurança de cirurgias de colocação de

implantes dentais em indivíduos que fazem uso desses medicamentos como alguma terapia de lesões ósseas. (de FREITAS, N., et. al., 2016)

Segundo Poletti (2009), porém, em 2003 apareceram diversos relatos de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos.

Indivíduos portadores de osteoporose e diferentes doenças ósseas sob tratamento com bisfosfonatos têm desenvolvido casos de osteonecrose nos maxilares. Com isso, traz uma atenção a mais para o profissional odontológico, visto que até pouco tempo não se tinha ciência sobre tal fato. (MARTINS, M. A. T., et al 2009).

## Capítulo V

Neste capítulo, falaremos sobre a osteonecrose induzida por bisfosfonatos, e como ela ocorre.

A principal causa de o paciente vir a desenvolver a lesão é a duração com que aquele medicamento foi ministrado pelo paciente, visto que, ingerido por vias orais, a aparição da osteonecrose se dá após cinco ou mais anos de exposição ao bisfosfonato. O acúmulo gradual dos bisfosfonatos no tecido ósseo, graças a baixa absorção do medicamento por essa via, reduz a severidade de como afetará os osteoclastos, e também manterá a medula óssea funcionando em seu ritmo normal, mesmo com a redução na quantidade de osteoclastos, levando mais tempo para a aparição de alguma exposição do osso. Isso também vai propiciar sua recuperação com apenas a interrupção do fármaco. (MALLMANN, B. S., 2015)

Em pacientes que fazem uso do medicamento por via oral, a incidência de aparição da osteonecrose é bem reduzida: de 1 em 10.000 a 1 em 100.000 pacientes por ano. (BAZINELLI, L. M., et. al., 2010).

Apesar de não muito elucidado sobre a ligação dos bisfosfonatos levarem a osteonecrose, é proposto que as condições fundamentais possam ser algum distúrbio no processo fisiológico de reparação do osso, como igualmente a mudança na angiogênese e algum processo infeccioso instalado. (PASSERI, L. A., et al 2011).

O processo de restauração do osso é uma opção fisiológica, onde nossas células do osso ficam, constantemente, recompondo microdanos presentes. A partir da sua união com a matriz óssea, os bisfosfonatos possuem predisposição de anular fortemente a atividade dos osteoclastos, e como decorrência o processo de regeneração fica claramente afetado. O osso irá ficar mais frágil e impossibilitado de restabelecer microfraturas. (MIGLIORATI, C.A., 2006).



Um fator importante para o bom entendimento do motivo para a osteonecrose associada a utilização de bisfosfonatos acometer somente os maxilares e não os outros ossos do esqueleto é a inflamação e infecção, cujo pode ocorrer devido aos vários microorganismos que residem a cavidade oral onde, por meio da saliva ou de infecções odontogênicas, conseguem acessar o osso, e nele persistem por mais de oito semanas sem cicatrizar. (WEI, X., et al 2012).

A osteonecrose é um estado clínico que tem como característica a morte do osso, que ocorre devido a condições sistêmicas e locais que afetam a vascularização do osso. Esse problema acontece, principalmente, na ocasião em que são submetidos a tratamentos cirúrgicos mais agressivos no local do complexo maxilomandibular. (RUGGIERO, S.L., et al 2009).

Uma série de sintomas, em pacientes que apresentem esse processo de osteonecrose, poderão aparecer. Dor, sangramento da região, inchaço, drenagem de substâncias purulentas persistentes, fístulas intra e extra-orais, perda de sensibilidade dos lábios, forte halitose e mobilidade dos dentes são alguns deles. (LEITE, G. B., et. al., 2015)

Os bisfosfonatos vão atuar sobre a enzima difosfato síntase, a inibindo. Essa ação sobre a enzima irá abaixar consideravelmente a atividade dos osteoclastos, responsável pela reabsorção óssea, gerando alterações no esqueleto. Essa inibição da enzima induzirá a apoptose das células osteoclásticas, tendo como consequência a redução na taxa remodeladora do osso, além de aumentar função dos osteoblastos. (FRANCINO, A. V. M., 2016)

A nível histológico, a osteonecrose define-se pela reabertura do tecido, perda de vitalidade óssea, de forma crônica, um aumento no número de células e áreas de cálculos aparentes nos exames radiográficos. (RUGGIERO, S.L., et al 2009).

Pontos vazios juntamente ao osso necrosado e várias lacuna de Howship podem ser vistas em exames histológicos. Já olhando para exames radiográficos, perceberemos um aumento de densidade do osso trabeculado, falha na cicatrização dos alvéolos pós extração ou enxertos ósseos, aparecimento de sequestros ósseos e ampliação do canal mandibular e/ou do assoalho do seio maxilar. Essa lesão pode aparecer de forma espontânea, sem estímulos invasivos, ou graças a alguma cirurgia realizada em paciente que faz uso de medicamentos que possuem bisfosfonatos em sua composição. Mas, além de procedimentos invasivos, fatores que podem ajudar ao aparecimento dessa doença seria a falta de higiene oral do paciente, alguma infecção pré existente ou até algum trauma na boca do indivíduo. O local com maior prevalência do aparecimento da lesão é a maxila, devido ao osso ser mais medular e ter uma maior taxa de remodelação óssea. (LEITE, G. N., et. al., 2015).

Atualmente, foi observado um efeito colateral com a ampla utilização dessa substância. Indivíduos que estavam fazendo uso de bisfosfonatos, depois de um tempo exibiam algumas áreas de exposição óssea necrótica de complicada intervenção terapêutica. Esses ferimentos apareciam geralmente após algum procedimento cirúrgico odontológico. (NOBRE, D. et al 2012).

Os tecidos moles circundantes às áreas de exposição óssea acabam sofrendo um processo inflamatório. Da mesma forma, podem-se apresentar fístulas intra e extra orais, no momento em que se instala alguma infecção nesta área em que ocorreu a osteonecrose. (RUGGIERO, S.L., et al 2009).

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, esta lesão associada com bisfosfonatos apresenta, como aspecto clínico, algumas áreas de exposição do osso na mandíbula ou maxila, e que perdurem por mais de oito semanas, com história de utilização dos bisfosfonatos e que não tenha feito

radioterapia. A osteonecrose pode se desenvolver de forma assintomática durante semanas, meses e até anos, como também pode vir junto de dor ou exposição óssea da mandíbula ou maxila, quando se encontram próximas a ferimentos ulcerados ou infectados. (BAMIAS, et al., 2007).

A causa da necrose óssea da cavidade oral se dá pela circunstância do osso estar diretamente em contato com a flora bucal, possibilitando o aparecimento de infecções. Após sua instalação, esse quadro infeccioso se torna de complicado controle devido as mudanças do metabolismo ósseo, ocasionado pelo uso de bisfosfonatos. (RUGGIERO, S. L., et al., 2006).

Em um estudo, realizado por Marx e colaboradores, em 2005, foi relatado que as células osteoblasticas e osteócitas possuem uma vida média de, aproximadamente, 150 dias. A partir dessa data, quando ocorre sua apoptose natural, caso ainda esteja presente uma matriz mineral cujo não foi reabsorvida pelos osteoclastos, esse osso vai se tornar um osso acelular, sem vida. Com isso, os capilares sanguíneos menores não irão passar pelo processo de angiogênese e o osso não possuirá vasos sanguíneos. Sendo assim, qualquer estímulo mais forte, seja uma cirurgia mais invasiva ou algum machucado, poderá fazer com que esse osso, já necótico, seja exposto ao meio oral, impossibilitando sua cicatrização. (LIECHOCKI, D. G. L., 2013).

O osso pode ser exposto, também, de maneira espontânea, porém na maior parte das situações, isso ocorre após algum método oral mais agressivo. A maioria ligada à extração dentária, ou algum tratamento cirúrgico que envolva a exposição do osso intraoral. (KOS, et al., 2010).

É visto que a instalação dessa lesão, a osteonecrose, ocorre devido à uma falha na remodelação fisiológica e cicatrização do ferimento, seja na maxila ou na

mandíbula. Porém, a patogênese da osteonecrose engloba vários fatores de risco juntos, e ainda não se sabe muito sobre essa patologia. Mas apresentam-se várias hipóteses que sugerem que a remodelação óssea é anulada frente aos bisfosfonatos acumulados no tecido ósseo. (ALONCI, A., et al., 2007).

No entanto, como essas hipóteses não apresentam uma elucidação clara para a patogênese da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, continuamos sem termos desenvolvido algum tratamento, de fato, efetivo. Todavia, tem aparecido alguma evidência científica que sugere sobre a relevância da redução do Ph na liberação dos bisfosfonatos enquanto ocorre a cicatrização de lesões, devido alguma intervenção cirúrgica. (OTTO, S., et al. 2010).

Os bisfosfonatos vão se ligar ao osso com o Ph neutro, e após alcançarem um Ph inferior, eles serão liberados e ativados. Essa diminuição no Ph irá ocorrer posteriormente a algum procedimento cirúrgico, sendo capaz de chegar a um Ph de 6,2. (OTTO, S., et al. 2010).

A redução do Ph ligado ao processo de inflamação e acidose, que ocorre ao longo da reabsorção, torna propício a liberação dos bisfosfonatos da hidroxiapatita presente no osso. (HEYMANN, D., et al. 2002).

Com essa liberação dos bisfosfonatos, eles ficam capazes de se fazerem prejudiciais para as células localizadas no local da cirurgia, como as células osteoblásticas, os fibroblastos, os queratinócitos e as células endoteliais. Conquanto, como a disponibilidade dessas células é imprescindível para que ocorra a cicatrização, com elas prejudicadas acaba atrapalhando no controle do próprio ferimento e do Ph reduzido, junto a liberação constante de bisfosfonatos, finalizando um ciclo vicioso que se perdura. Sendo assim, essa parte das fases de cicatrização

acaba ficando prejudicada e a mucosa fica impossibilitada de cobrir a lesão, o que acaba deixando o osso exposto. (WALTER, C., et al. 2010).

Para vários indivíduos, a possibilidade de que nunca ocorra a total cicatrização dessa mucosa é real e, com isso, esses pacientes precisariam se conformar a viver com um certo nível de osso exposto. (MARX, et al., 2005).

Ainda sobre a patogênese da osteonecrose associada a bisfosfonatos, vêm sido debatidas algumas suposições sobre sua causa, sendo as mais consideradas: seu efeito, atuando diretamente nos osteoclastos, o que levará a uma queda considerável na remodelação do osso. E também o bloqueio da condição de crescimento endotelial vascular. (MOURÃO, C. F. A. B. et al, 2013).

Uma das causas da osteonecrose induzida por bisfosfonatos é sugerida devido a alguns fármacos deste grupo impedirem que ocorra a angiogênese capilar. E, com isso, irá acontecer a diminuição na reprodução das células endoteliais, o que levará a uma posterior morte do osso, graças à redução da dose de vasos sanguíneos. (MARX, R.E., et al 2005). FOURNIER et al (2002) demonstraram que, através de estudos in vitro e in vivo, acontece esse bloqueio na formação de novos vasos, a redução no desenvolvimento dos túbulos capilares e bloqueio, também, do fator de crescimento do endotélio.

Outra possível causa da osteonecrose sob o uso de bisfosfonatos é a modificação dos vasos e suporte do osso, causado pelos bisfosfonatos. Pensa-se que a osteonecrose induzida por bisfosfonatos seja por causa da união entre a mudança no metabolismo do osso, insuficiência da reparação do tecido ósseo, infecções e baixa vascularização. Logo, a morte do osso se dá pela não capacidade do osso acometido em se remodelar e se reparar, perante a um processo inflamatório. (MARTINS, M.A.T. et al, 2009).

A partir da existência de algum quadro infeccioso ou de alguma exodontia na maxila ou mandíbula, há um acréscimo na necessidade desse osso se reparar e remodelar-se. Mas no caso em que o indivíduo faz uso de bisfosfonatos, esse osso fica impossibilitado de reagir frente a esse aumento de necessidade, por causa da perda da vascularização causada pelos bisfosfonatos, ocasionando a osteonecrose. Sendo explicado, assim, essa causa da osteonecrose devido à difícil interação entre metabolismo do osso, trauma local, esse aumento elevado na necessidade da reparação do osso, infecção e baixa vascularização. (ABDALLA, 2002).

Devida a sua alta compatibilidade com o osso, especialmente pela hidroxiapatita, a integração do bisfosfonato com a matriz molecular intervém na formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), e na microarquitetura do osso. É sabido que a mandíbula é formada de um osso mais cortical, tendo também uma baixa vascularização e altas chances de vir a adquirir alguma infecção oriunda da cavidade oral. Visto isso, a mandíbula é mais propícia a desenvolver uma osteonecrose. (ASSAEL, L.A., 2006).

Sabendo-se da gravidade na terapêutica da lesão e o perigo de cirurgias odontológicas, indivíduos que precisem fazer uso de medicações do grupo dos bisfosfonatos necessitam passar por um tratamento odontológico, em que sejam analisados e feitos todos os procedimentos odontológicos nesse paciente, previamente a utilização desses medicamentos, diminuindo assim a chance de osteonecrose naquele paciente. Pacientes nessas condições possuem uma chance sete vezes maior de adquirir a osteonecrose, após passar por alguma cirurgia dento-alveolar. (AAOMS, 2007).

A força e tempo da terapia em que se faz uso de bisfosfonatos também corresponde de forma direta a manifestações da lesão. A área mais afetada costuma

ser a mandíbula. Indivíduos fumantes, alcoolistas e com uma precária higiene oral possuem uma maior chance de vir a desenvolver a osteonecrose associada a bisfosfonatos. (AAOMS, 2007).

Devido as alterações de vascularização causadas pelo uso de bisfosfonatos, pode-se entender esse fato da mandíbula ser mais propensa do que a maxila de vir a desenvolver a osteonecrose, visto que a mandíbula apresenta uma menor irrigação sanguínea do que a maxila. Os ossos gnáticos, devido à presença de dentes, o que os leva a serem os ossos exclusivos a sofrerem traumas a todo momento, os tornam locais de eleição para a instalação da osteonecrose, principalmente a mandíbula. Já os dentes servem como acesso para os microorganismos patogênicos, simplificando assim a criação de focos infecciosos e inflamatórios, do qual o bisfosfonato danifica o processo de reparação. (KUMAR, et. al., 2007).

De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais (AAOMS);

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

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, fístula extra oral ou osteólise/sequestros ósseos. (MIGLIORATTI, et al., 2006).

Para indivíduos que apresentarem os sintomas do estágio 3, esses podem precisar de procedimentos de ressecção e reconstrução com placas de reconstrução. Resultados têm nos mostrado que paciente em estágios 2 e 3 tem respondido bem após o tratamento cirúrgico. É descrito também, na literatura, que a associação de laserterapia em alta potencia, como forma terapêutica para a osteonecrose, tem revelado benefícios e nos permite uma cirurgia menos traumática para o tecido, devido à sua ausência de vibração, tempo de cura menos dos tecidos e um pós operatório menos doloroso para o paciente. (NETO, A. M., et. al., 2011).

Além do que, não se tem indícios que diga que sua interrupção torne mais fácil o tratamento da osteonecrose, pelo fato de que essas substâncias se mantem no tecido ósseo por um tempo indeterminado. Mas para uma melhor conduta sobre o que ser feito a partir do diagnóstico de osteonecrose, tem que se ter a informação se o paciente está sob tratamento com bisfosfonatos ou ainda irá inicializa-lo futuramente. Essa informação tem uma grande relevância na conduta clínica a ser realizada pelo cirurgião dentista, que terá em mente dois métodos de tratamento: uma mais preventiva ou mais curativa. (AAOSM, 2007).

Para uma conduta mais preventiva, é recomendado uma consulta ao consultório do cirurgião dentista, para remoção total de qualquer provável foco de infecção e inflamação antes do início da terapia com bisfosfonatos, como já



mencionado. Já para quem, eventualmente, estiver fazendo a utilização dessa substância, terá que se ter um controle sobre esse paciente quanto aos cuidados com o asseio da cavidade oral e as demais causas predisponentes. (MIGLIORATI, et al., 2006).

Ainda não é provável a total prevenção desta lesão. Porém, como já citado, a realização de todo tratamento odontológico, previamente ao uso dos bisfosfonatos, é capaz de reduzir as chances de o paciente vir a desenvolver essa complicação. E os métodos odontológicos não invasivos, como as cirurgias, ajudam a evitar novos casos da lesão. Mas para os casos em que o indivíduo já se mostre com o osso exposto doloroso, um bom controle para levar a uma condição com ausência de dor sem solução para essa exposição osso, é a associação do uso de antibióticos à bochechos com clorexidina 0,12%, que tem se mostrado eficiente em 90,1% dos casos. (MARX, R. E., et al 2005).

Com isso, é possível uma divisão de indivíduos que estão sob a terapêutica com bisfosfonatos em quatro categorias: pacientes sem risco (0), paciente baixo risco (I), paciente médio risco (II) e paciente alto risco (III). (AAOMS, 2007).

Ruggiero (2009), classificou os pacientes segundo as chances de virem a sofrer com a osteonecrose, igualmente as formas de tratamento a realizar a partir desse risco. Uma investida para descobrir a melhor forma de tratamento para cada estágio da lesão, como mencionado em seguida:

Em risco: o paciente que não sinta dor e não possua lesões ósseas, mas fazendo uso de bisfosfonatos não precisa passar por tratamento, somente cumprir as recomendações preventivas, previamente dita pelo cirurgião dentista.

Estágio 0: o paciente que sofreu exposição à bisfosfonato e que tenha sintomatologia não junto de lesões de osteonecrose necessita de tratamento de forma mais conservadora para condições locais.

Estágio I: o paciente que tenha lesões ósseas sem sintomatologia carece de terapia, também, conservadora, somente com cautela quando à higiene bucal e bochechos com clorexidina 0,12%. Não é apropriado uma intervenção cirúrgica. Deve-se analisar o nível da necessidade do tratamento com bisfosfonatos.

Estágio II: o paciente que possua lesões de osteonecrose da mandíbula ou maxila com sintomatologia necessita de terapia com analgésicos para conter a dor e bochechos de antissépticos orais, juntamente com antibióticos sistêmicos. A remoção do tecido desvitalizado mais superficial da lesão pode ser feito para a diminuição do estresse gerado sobre os tecidos moles.

Estágio III: o paciente que possua lesões ósseas de osteonecrose junto a diferentes problemas locais é adequando o tratamento semelhante ao estágio II, mas com desbridamento a mais da lesão óssea.

É necessário se ter, para o paciente portador de osteonecrose, uma preferência durante o tratamento: uma manutenção da qualidade de vida passando orientações ao paciente, um monitoramento da dor, como também da infecção secundária e um cuidado para que não ocorra o ampliamto dessa lesão e posterior avanço de novas regiões necróticas. (MIGLIORATI, et al., 2005).

Quando ocorre de o indivíduo sofrer de exposições ósseas sem sintomatologia, apenas a terapia com soluções antimicrobianas, uma administração rígida com exames clínicos e radiográficos e a administração de antibióticos sistêmicos mostram-se eficientes. E para certos casos, esses antibióticos sistêmicos são usados para a precaução de infecções secundárias (HEWITTI, et al. 2007).

Ruggiero et al. (2004) declararam que, nas situações onde se encontram fragmentos destacados do osso (sequestros ósseos) com sintomatologia é recomendado a sua retirada com o mínimo de injúria possível para o tecido ósseo, como também para o tecido mole vizinho. A terapêutica escolhida até o momento pode ser essa lavagem contínua com solução antimicrobiana junto com o uso de antibióticos por via oral. (AZEVEDO, H.N., 2012).

De acordo com Migliorati (2005), a intervenção cirúrgica mais injuriosa acabava por agravar mais ainda os casos de exposições do osso, sendo assim, na maioria das vezes ineficazes. (AZEVEDO, H. N., 2012).

Para pacientes que não mostraram algum retorno ao tratamento terapêutico, a antibioticoterapia seguido de um tratamento cirúrgico tem se mostrado como a primeira opção de terapia para esses pacientes com osteonecrose ligada a utilização de bisfosfonatos. A literatura afirma, contudo, que é necessário um número maior de resultados para que ocorra essa comprovação. (SCOLETTA, et al., 2010).

Além da ocorrência de osteonecrose, de acordo com Ruggiero,

Como consequência das ações dos bisfosfonatos no metabolismo do osso, como a diminuição do remodelamento ósseo, bloqueio da reabsorção e acréscimo na mineralização, tem tido um interesse em estudá-los para a prática da implantodontia e seus possíveis efeitos na osseointegração.

## Capítulo VI

Neste capítulo, explicaremos sobre o processo de osseointegração e efeitos sobre os implantes em indivíduos que fazem uso de bisfosfonatos.

A reabilitação com implantes possui um pequeno número de contraindicações, porém pacientes que fazem uso de bisfosfonatos podem manifestar um efeito colateral indesejável, a osteonecrose associada ao uso desse fármaco, acarretando na perda tardia do implante. (MATTIS, F., et al. 2016).

Para que ocorra a osseointegração de maneira eficiente, é necessário a produção de um novo osso ao redor do implante, método que resulta da modelação e remodelação óssea, onde a eficaz organização de ossos é de suma importância: osso cortical, um osso mais compacto, e osso trabecular, com uma infraestrutura mais esponjosa. Esse sucesso na osseointegração que permitirá a reabilitação protética, posteriormente (DA SILVA, W. L. R. X., 2019).

Hoje, o material de escolha da grande maioria dos casos de colocação de implantes dentais é o titânio, que é um material que possui uma ótima compatibilidade com o tecido ósseo. Mas algumas razões podem levar o processo de osseointegração à falha, como a falta de qualidade óssea, volume, periodontite instalada, saúde sistêmica debilitada, tabaco e a falta de higiene oral e manutenção desse implante. (NAJEEB, S., et. al., 2017).

A modelagem é um processo característico do tecido ósseo, onde vai ocorrer uma mudança contínua no tamanho e/ou formato do osso. Essa atividade é importante para o crescimento e reorientação óssea. Já a remodelagem é vista como uma alteração ou regeneração no interior do osso já presente. É importante na sua alteração e sua reorientação. (DA SILVA, W. L. R. X., 2019).

Osseointegração é uma expressão que explica a integração de uma estrutura metálica com o tecido ósseo. Sendo este processo fundamental para o seu sucesso clínico, podendo suportar cargas funcionais incidindo sobre o implante. (MENDES, V. C., et. al., 2016).

Inicialmente, era tida como a conexão da superfície do implante com o tecido ósseo vital, onde não há nenhuma movimentação do implante ancorado no osso. (SILVA, F. L., et. al. 2016).

As características mecânicas da osseointegração no implante consistem no contato íntimo do osso com a superfície do implante, algo em torno de 0.5 a 50 micrômetro. Ou seja, a rugosidade e a porosidade dessa interface do implante irão influenciar de forma considerável para a efetiva interação do osso com o implante. Rugosidade e porosidade irão proporcionar a ampliação de osso na superfície do implante. (NETO, U. G. G., et. al. 2019).

A descoberta da osseointegração foi graças a Branemark e seu grupo de pesquisadores, em 1977, que, durante décadas de pesquisas e experimentos clínicos e laboratoriais, descobriram uma maneira de substituir os dentes naturais, graças a esse processo de osseointegração. Essa descoberta foi feita acidentalmente, enquanto tentavam fazer a remoção de uma peça de titânio fixada à tíbia de uma cobaia. Foi visto a integração dessa peça de titânio ao osso e, a partir daí, começaram-se uma série de estudos sobre esse processo. (MARTINS, V., et. al. 2011).

A estabilidade do implante, ao ser inserido no leito ósseo, pode ser dividido em duas categorias: estabilidade primária (conseguida durante o ato de implantação) e secundária (obtida durante o próprio processo de osseointegração). Dessas duas categorias, a estabilidade primária é a considerada mais importante, e

depende de alguns fatores como a técnica cirúrgica, a qualidade e a quantidade óssea e, também, o tratamento da superfície do implante. (SANTOS, M. J. S. 2011).

A fim de se aumentar as chances de sucesso da osseointegração, evoluções, principalmente, nos formatos dos implantes foram-se necessárias. Além da melhoria de biomateriais e técnicas cirúrgicas menos invasivas. Isso tudo sempre visando o aumento do grau de sucesso das cirurgias de colocação de implantes dentais. (JUNIOR, R. C. F., et. al. 2014)

E, como o implante está inserido dentro do tecido ósseo, o fenômeno da osseointegração pode ser explicado igualmente como o processo de alguma reparação de fraturas ósseas. Há alguma afinidade com esses dois processos, o da osseointegração e a reparação de injúrias no osso. (MENDES, V. C., et. al., 2016).

Após o implante estar anexado ao osso, começam a ocorrer uma série de respostas químicas entre a face externa do implante com os tecidos orgânicos, que serão controlados pelos fluidos teciduais. (TEIXEIRA, E. R., 2004).

Na primeira etapa no processo da osseointegração será gerado um revestimento de moléculas grandes de proteína e água na interface do implante. Esses componentes serão essenciais para que ocorra a adesão, proliferação, diferenciação e a formação de células osteoblásticas. (TEIXEIRA, E. R., 2004).

Após ocorrido isso, sob a existência de tecido de granulação no espaço entre o osso e a superfície do implante, irá começar um procedimento de reparo do tecido, onde terá o acúmulo de matriz óssea não-calcificada e, com isso, a criação de uma matriz fibrosa. Diversos componentes minerais do osso irão se juntar a essa matriz

fibrosa, sendo os encarregados pela evolução na estrutura do tecido ósseo. (TEIXEIRA, E. R., 2004).

Na última fase da osseointegração, em que vai ter o acréscimo da união desses minerais à matriz, ocorre o modelamento inicial para depois ocorrer o remodelamento do tecido ósseo em volta do implante. (MENDES, V. C., et al., 2016).

Os integrantes básicos que são encarregados por essa função de reparo do osso nas áreas em volta do implante são as células osteoblásticas e osteoclásticas, responsáveis pela formação de osso e reabsorção de osso, respectivamente. (TEIXEIRA, E. R., 2004).

A ação dos bisfosfonatos perante as cirurgias de colocação de implantes vem sendo estudada abundantemente, visto que seu uso antes, durante ou posteriormente a alguma conduta mais agressiva na boca poderia acarretar o aparecimento de osteonecrose devido ao uso de bisfosfonatos. (RUGGIERO et al., 2009).

De acordo com uma pesquisa realizada em 2008, por Bell & Bell, bisfosfonatos, quando administrados por via oral, não apresentaram chances de falha na osseointegração comparados a outros pacientes. Essa pesquisa foi desenvolvida sobre 101 implantes instalados em 42 pacientes, os quais fizeram uso, antes do procedimento cirúrgico, de fármacos que continham bisfosfonatos. Cirurgias essas que envolviam alguns enxertos ósseos também. Nenhum paciente submetido à cirurgia apresentou a lesão osteonecrose. Houveram 5 perdas de implantes em indivíduos diferentes, porém 4 desses 5 receberam mais de um implante instalados, onde esses outros tiveram êxito no processo de osseointegração. Em relação aos enxertos ósseos, em que foram realizadas 68

dessas cirurgias, apenas uma falha foi notificada, indicando uma taxa de sucesso bem próxima à de pacientes normais. (LIDCHOCKI, D. G. L., 2013).

Além do mais, este tema têm sido a causa para a elaboração de vários estudos que tem como objetivo esclarecer a forma como esses fármacos podem intervir no princípio da osteointegração e na durabilidade dos implantes. (OLIVEIRA et al., 2014).

Porém, quanto à literatura sobre a influência de bisfosfonatos mediante o processo da osteointegração, é muito ampla. Dentre as variações que podem afetar a resultância desses estudos estão: o seu uso antes, durante e posteriormente a implantação de implantes e a forma dessa medicação, se atua de forma localizada ou sistêmica (VERZOLA, M.H.A., 2014).

Em relação ao controle de bisfosfonatos antes da cirurgia, segundo estudos realizados por Jacobsen et al. (2013) e Chadha et al. (2013), há a chance de ocorrerem falhas de implantes, e também é capaz de que o paciente venha a desenvolver osteonecrose, fazendo o uso sistêmico de bisfosfonatos. (VERZOLA, M.H.A., 2014).

Para indivíduos que já fizeram uso de alendronato anteriormente à cirurgia, Zadik et al. (2012) também ressalta a chance de episódios de osteonecrose, em seguida da colocação de implantes, independente da terapia já ter sido cessada a 2 anos ou mais. (VERZOLA, M. H. A., 2014).

De acordo com Gupta (2012), que declarou a falha de implantes colocados em maxila depois de 4 semanas, essas falhas servem para acentuar a elevada chance de vir a ocorrer perdas de implantes em indivíduos que fizeram o uso de bisfosfonatos orais. (VERZOLA, M. H. A., 2014).



Entretanto, Mattheos et al. (2013) analisaram o perigo da colocação de implantes em indivíduos que fazem uso do ácido zolendrônico, um bisfosfonato menos potente, para a terapêutica da osteoporose, com dose única e de forma sistêmica do medicamento antes da cirurgia, e este se mostrou com baixo risco ao paciente. (VERZOLA, M. H. A., 2014).

Tendo essas informações em vista, fica destacada a importância de uma boa anamnese, previamente a qualquer procedimento odontológico, a fim de se analisar e identificar o paciente de risco. (GALVÃO, L. G., et. al. 2019).

Já no uso de bisfosfonatos durante a cirurgia de implante, sua administração consegue ser realizada pela associação dos seus agentes à face do implante. Este meio de administração se dá devido a atividade local do medicamento, que se inicia quando ocorre a colocação do implante. (VERZOLA, M. H. A., 2014).

Em um estudo, foram observados que métodos de administração local de bisfosfonatos diminuem os efeitos adversos que são ligados a estes medicamentos. (FAZIL, et al., 2014).

E com essa conjuntura, autores relatam favorecimentos significativos no processo de osseointegração ao redor de implantes que tiveram administrações de bisfosfonatos em sua superfície.

Lee et al. (2011) observaram as vantagens do ibandronato incorporado à face do implante. E foi confluído que implantes com bisfosfonatos incorporados à sua superfície obtiveram efeitos superiores em relação ao torque reverso e densidade óssea em torno do implante, fatores observados no estudo. (VERZOLA, M. H. A., 2014).

Em outro estudo, Gao et al. (2009) mostraram que implantes tratados com alendronato se demonstraram com uma maior proliferação de osteoblastos. Verron

et al. (2010) confirmaram também que a associação de bisfosfonatos aos implantes mostraram uma melhoria da microarquitetura e acréscimo ósseo e da fixação mecânica. (VERZOLA, M. H. A., 2014).

Em relação ao uso de bisfosfonatos posteriormente à colocação de implantes, para Abtahi et al. (2013), a administração de forma sistêmica do alendronato pode favorecer o desenvolvimento de osteonecrose. (VERZOLA, M. H. A., 2014).

Mesmo com essa gama de estudos realizados, e com boa parte demonstrando favorecimentos à incorporação de bisfosfonatos em implantes com a osseointegração, foram avaliados apenas parâmetros biomecânicos e da consistência do osso. Como observado, há uma insuficiência de relatos quanto à condição, bem como às particularidades físicas e estruturais do osso basal e neoformado em torno de implantes em indivíduos sob terapêutica com bisfosfonatos por um longo período. (VERZOLA, M. H. A. 2014).

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo Geral**

Identificar se há a influência, por parte dos bisfosfonatos, na causa de osteonecrose nos maxilares.

Observar se a terapia com esses fármacos torna o indivíduo contraindicado para realizar cirurgias odontológicas.

Observar que métodos podemos tomar para se realizar um tratamento cirúrgico em pacientes que fazem uso dessa medicação, com mais segurança.

Quais medidas poderão ser tomadas se algum paciente vier a desenvolver essa lesão.

### **3.2 Objetivo Específico**

Fornecer conhecimentos aos colegas, cirurgiões dentistas, sobre a melhor conduta a se tomar no tratamento do paciente que fez ou faz uso de bisfosfonatos como tratamento de doenças ósseas.

### **3.3 Problema**

Bisfosfonatos podem influenciar, de forma negativa, o tratamento odontológico, causando a necrose do osso?

Se isso ocorrer, quais medidas deverão ser tomadas para que possamos tratar aquele paciente?

### **3.4 Hipótese**

O Bisfosfonato pode ser a causa da osteonecrose devido a sua forte ligação ao osso, impedindo com que ocorra a vascularização de maneira eficiente, levando a sua necrose.

## 4 METODOLOGIA

Este projeto será desenvolvido com base em pesquisa bibliográfica e exploratória, porque será fundamentado a partir de trabalhos e artigos científicos de diversos autores.

Segundo Gil (2010), a pesquisa exploratória é a que pende a propiciar mais conhecimento referente ao problema, tornando-o mais claro ou a construir hipóteses.

Este tipo de pesquisa está atrelado ao aperfeiçoamento de ideias ou ao desvelamento de intuições.

Sua construção é bem flexível, por considerar os vários aspectos referentes ao assunto em questão.

De acordo com Selltiz (2010), estas pesquisas se constituem em; “levantamento bibliográfico, entrevistas com pessoas que tiveram experiências práticas com o problema e análise de exemplos que estimulem a compreensão”. (SELLTIZ apud GIL, 2010, p. 41)

Mesmo que a pesquisa exploratória seja maleável, comumente assume o caráter de pesquisa bibliográfica ou estudo de caso.

Segundo Gil (2010),

A principal vantagem da pesquisa bibliográfica reside no fato de permitir ao investigador a cobertura de uma gama de fenômenos muito mais ampla do que aquela que poderia pesquisar diretamente. [...] Em muitas situações, não há outra maneira de conhecer os fatos passados se não com base em dados bibliográficos. Essas vantagens de pesquisa bibliográfica têm, no entanto, uma contrapartida que pode comprometer em muito a qualidade da

pesquisa. Muitas vezes as fontes secundárias apresentam dados coletados ou processados de forma equivocada. [...] analisar em profundidade cada informação para descobrir possíveis incoerências ou contradições [...] (GIL, 2010, p. 42)

Portanto, a qualidade da pesquisa tem que ser corroborada pela análise profunda do material escolhido.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta classe de medicamentos, os bisfosfonatos, são fármacos com grandes benefícios, porque eles devolvem, de certa maneira, uma qualidade de vida em indivíduos que são portadores de doenças ósseas, como é o caso da osteoporose.

A osteonecrose dos maxilares, porém, é uma realidade e que está ligada diretamente ao tratamento com bisfosfonatos. O aparecimento desta patologia pode ser desencadeado após alguma cirurgia mais invasiva. As cirurgias de exodontias são as que oferecem maior risco de o paciente vir a desenvolver a osteonecrose. E, dependendo da dose, potência e tempo de uso desses medicamentos, o risco pode ser diminuído ou elevado.

Esse fato de que os bisfosfonatos interferem com os mecanismos de reabsorção óssea, acabam por inibir a função dos osteoclastos de reabsorver o osso, levando a mudanças nos processos de remodelação e neoformação de osso, o que pode levar a mudanças no mecanismo da osseointegração de implantes. Portanto, essa cirurgia feita em pacientes que estão fazendo uso de bisfosfonatos requerem uma atenção e precaução maior.

Exames se fazem muito necessários antes de se fazer qualquer procedimento reabilitador naquele paciente, a fim de se ter uma noção do grau de atividade remodeladora daquele osso, e saber que medidas tomar frente ao paciente que fez ou faz o uso de bisfosfonatos.

O paciente que for submetido a cirurgia de colocação de implantes (não só essa, mas como qualquer cirurgia) deve estar ciente do risco do desenvolvimento da osteonecrose e ser avisado e explicado sobre a importância de uma boa higiene oral

e vindas periódicas ao dentista, com o propósito de se controlar e diminuir o risco dessa lesão vir a ocorrer.

Pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por via endovenosa apresentam um risco mais elevado de desenvolver a lesão, comparando-os com os que administram esse fármaco por via oral. Nos pacientes com maior risco, o cirurgião dentista deverá ter uma conduta mais conservadora e realizar todos os procedimentos mais agressivos, se possível, antes do início do tratamento com bisfosfonatos. A colocação de implantes, assim como outras, se torna contraindicada, devido ao alto risco de o paciente vir a desenvolver a osteonecrose nos maxilares.

Hoje já se tem alguma evidência de que implantes tratados com bisfosfonatos possuem uma boa taxa de sucesso, devido a sua capacidade melhorada no processo de osseointegração. Porém ainda se tem necessidade de mais estudos e pesquisas sobre esse tema, para que se possa ter uma conclusão definitiva sobre tal fato.

Com a leitura de estudos de vários autores, chego a uma opinião muito bem embasada e segura sobre a importância do entendimento acerca desse medicamento. Pois assim, terei à minha disposição informações relevantes sobre como me comportar frente a um paciente portador de alguma doença óssea e que faça o uso de algum bisfosfonato, tanto como também ao paciente que vier a apresentar a doença osteonecrose.

Durante o período de montagem deste trabalho, foi possível se tirar um enorme proveito em se tratando de nível de conhecimentos adquiridos, a partir de várias pesquisas e leituras de diversos artigos e trabalhos sobre o tema abordado.



Este trabalho foi de grande valia para o meu crescimento profissional acerca desse assunto tão delicado. Pois é uma realidade clinica o fato de termos vários pacientes que fazem ou já fizeram o uso desse medicamento.

Continuarei sempre me atualizando acerca desse assunto, ficando atento a quaisquer novidade sobre protocolos de prevenção, tratamento e controle da doença.

## REFERÊNCIAS

AAOMS. **Position Paper: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws.** J Oral Maxillofac Surg, v.65, p.339-376, 2007.

ABDALLA, A.L.; MAHALLAWY, S.E.; DAVIDSON, C.L. **Clinical and sem evaluations of their compomer systems in Class V carious lesions.** J Oral Rehabil. v.200, n.29, p.7-9, 2002.

Ahlert. P., **Conhecendo o mieloma múltiplo – Revisão de literatura.** UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL- IJUÍ – UNIJUÍ. 2013. Disponível em: <<https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/bitstream/handle/123456789/1652/Pro nto%20TCC%20Patr%C3%ADcia%20Ahlert.pdf?sequence=1>>

ALLEN, M.R. et al. **Morphological assessment of basic multicellular unit resorption parameters in dogs shows additional mechanisms of bisphosphonate effects on bone.** Calcif. Tissue Int., Berlin, v. 86, no. 1, p. 67-71, Jan. 2010.

Alonci A, Allegra, Bellomo G. **Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw have unmodified levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1.** Leuk Lymphoma 2007; 48(9): 1852-54.

Assael LA. **A time for perscetive on bisphosphonates.** J Oral Maxillofac Surg. 2006; 64(6): 877-79.

Ataíde, M. S., **Mieloma múltiplo - Relato de caso.** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG. 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2545.pdf>>

Azevedo, H. N., **AVALIAÇÃO DO USO DE BISFOSFONATOS EM IDOSOS ESTABELECENDO UM PROTOCOLO DE PREVENÇÃO ODONTOLÓGICO Á OSTEONECROSE.** UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO. 2012. Disponível em: <<http://lyceumonline.usf.edu.br/salavirtual/documentos/2414.pdf>>

BAMIAS, A. et al. **Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors.** J Clin Oncol, v.23, n.34, p.80-85, 2007.

Bazinelli, L. G., et. al. **Osteonecrose Induzida por Bifosfanatos: Patogenia, Características Clínicas e Terapêutica.** Prática Hospitalar • Ano XII • Nº 72 • Nov-Dez/2010. Disponível em: <<http://www.cbrohi.org.br/wp-content/uploads/2016/07/OIB-PH-2010.pdf>>

Bermudes-Bejarano, E. B., et. al. **Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates.** J Clin Exp Dent. 2017;9(1):e141-9. 2017.

BROZOSKI, M. A., et al. **Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos.** Rev. Bras. Reumatol. [online]. 2012, vol.52, n.2, pp.265-270. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042012000200010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000200010&lng=en&nrm=iso)>.

Cawston TE, Young DA. **Proteinases involved in matrix turnover during cartilage and bone breakdown.** Cell Tissue Res 2010; 339:221-35.

Chaves, R. A. C., et. al. **Bifosfonatos e Denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia.** Revista Brasileira Multidisciplinar – ReBraM. Vol 21, nº 2, 2018. Disponível em:

<[https://www.researchgate.net/profile/Romulo\\_Chaves/publication/327049343\\_Bifosfonatos\\_e\\_Denosumabes\\_mecanismos\\_de\\_acao\\_e\\_algumas\\_implicacoes\\_para\\_a\\_implantodontia/links/5bd0a52292851cabf26483f8/Bifosfonatos-e-Denosumabes-mecanismos-de-acao-e-algumas-implicacoes-para-a-implantodontia.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Romulo_Chaves/publication/327049343_Bifosfonatos_e_Denosumabes_mecanismos_de_acao_e_algumas_implicacoes_para_a_implantodontia/links/5bd0a52292851cabf26483f8/Bifosfonatos-e-Denosumabes-mecanismos-de-acao-e-algumas-implicacoes-para-a-implantodontia.pdf)>

Coelho, A.I., Gomes, P.S., Fernandes, M.H. **Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos. Parte I:** Etiologia e Apresentação Clínica. R Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac 2010;51:95-101.

Coelho, A.I., Gomes, P.S., Fernandes, M.H. **Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos. Parte II:** Etiologia e Apresentação Clínica. R Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac 2010;51:185-91.

Cordeiro, M. P., et. al. **O uso do alendronato de sódio na osteoporose.** ConScientiae Saúde, 2009;8(2):309-315. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/929/92912014020.pdf>>

DANNEMANN, C.; ZWAHLEN, R.; GRATZ, K. W. **Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws.** Swiss Med Wkly. n.136, p. v.31, p. 4-9, 2006.

Dal K. J., et al. **Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review.** Int J Oral Maxillofac Surg 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.009>>

Drake, M. T., et. al., **Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice.** Mayo Clin Proc. • September 2008;83(9):1032-1045. Disponível em: <<https://doi.org/10.4065/83.9.1032>>

Duarte, F. P., et. al., **Doença de Paget do osso: Exuberância do atingimento da calote craniana.** Serviço de Medicina II do Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Vol. 21, nº 2. 2014 Disponível em: <[https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1407/1/Med%20Interna.%202014%20Abr-Jun%2021\(2\)%2075-76.pdf](https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1407/1/Med%20Interna.%202014%20Abr-Jun%2021(2)%2075-76.pdf)>

Fazil M, Baboota S, Sahni JK, Ameeruzzafar, Ali J. **Bisphosphonates: therapeutics potential and recent advances in drug delivery.** Drug Deliv. 2014 Jan 10.

FERNÁNDEZ, E.; et al. **Materials in dental implantology**. In: NATALI, A.N. Dental Biomechanics. Londres: Taylor & Francis, 2003. p.69-87.

Ferreira, F. S. da S., **Características clínicas de osteonecrose maxilar associada com a infusão de bifosfonatos no mieloma múltiplo**. Instituto Universitário de Ciência da Saúde, IUCS . 2018. Disponível em: <[https://repositorio.cespu.pt/bitstream/handle/20.500.11816/3116/MIMD\\_RE\\_21733\\_saraferreira.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.cespu.pt/bitstream/handle/20.500.11816/3116/MIMD_RE_21733_saraferreira.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>

Ferreira---Júnior, C.D., Casado P.L., Barboza, E. S. P. **Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos na odontologia**. Braz, J. Periodontl. 2007;174:24---30.

Francino, A. V. M. **Interação dos Bisfosfonatos na Cirurgia Odontológica**. Atas de Ciências da Saúde, São Paulo, vol. 4, nº. 1, pág. 12-22, 2016. Disponível em: <<http://189.2.181.205/index.php/ACIS/article/view/1069/944>>

Freitas Neto, A. M., et al. **CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS DO MIELOMA MULTIPLO: MORFOLOGIA CELULAR E DIAGNOSTICO**. Mostra Científica de Biomedicina, Quixadá, Volume 3, Número 1, junho 2018. Disponível em: <<http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/mostrabiomedicina/article/view/2387/1942>>

Freitas, N., et. al. **Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review**. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 Sep 1;21 (5):e644-51. 2016. doi:10.4317/medoral.20920.

Galvão, L. G., et al. **USO DE BISFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A OSTEONECROSE DOS MAXILARES: revisão de literatura**. Universidade de Taubaté. 2019. Disponível em: <[http://repositorio.unitau.br:8080/jspui/bitstream/20.500.11874/3546/1/Leticia%20Goncalves%20Galvao\\_Rafaella%20Porto%20de%20Moura.pdf](http://repositorio.unitau.br:8080/jspui/bitstream/20.500.11874/3546/1/Leticia%20Goncalves%20Galvao_Rafaella%20Porto%20de%20Moura.pdf)>

Griz, L., et. al., **Doença de Paget Óssea: Diagnóstico e Tratamento**. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo. 2013. Disponível em: <[https://diretrizes.amb.org.br/\\_DIRETRIZES/doenca\\_de\\_paget\\_ossea\\_diagnostico\\_e\\_tratamento/files/assets/common/downloads/publication.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/doenca_de_paget_ossea_diagnostico_e_tratamento/files/assets/common/downloads/publication.pdf)>

GRIZ, L., et al. **Diagnóstico e tratamento da doença óssea de Paget**. Arq Bras Endocrinol Metab , São Paulo, v. 58, n. 6, p. 587-599, agosto de 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004)>

HEWITTI, C.; FARAH, C.S. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review**. J Oral Pathol, v.36, n.6, p.19-28, 2007.

Heymann, D., et. al. **Osteoclastic acidification pathways during bone resorption**. Bone Volume 30, Issue 4, April 2002, Pages 533-540. Disponível em:

< <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328202006725>>

Izquierdo, C. M., et al. **Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura**. RFO UPF vol.16 no.3 Passo Fundo Set./Dez. 2011. Disponível em:

<[http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1413-40122011000300021&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1413-40122011000300021&script=sci_arttext&lng=pt)>

Judas, F., et. al. **ESTRUTURA E DINÂMICA DO TECIDO ÓSSEO**. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2012. Disponível em: <<http://rihuc.huc.min-saude.pt/handle/10400.4/1346>>

Junior, J. C. F., et. al. **EFEITO COLATERAL DOS BISFOSFONATOS EM PACIENTES COM OSTEOPOROSE**. Braz. J. Surg. Clin. Res. V.28,n.1,pp.30-34 (Set - Nov 2019). Disponível:

<[https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190905\\_224757.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190905_224757.pdf)>

JUNIOR, R. C. F., et. al. **IMPLANTODONTIA: Próteses totais fixas sobre implante com carga imediata em mandíbula**. Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 4, n. 1, 2014, p. 76-93. 2014. Disponível em:

<<http://periodicos.unincor.br/index.php/iniciacaocientifica/article/viewFile/1555/1220>>

Karsdal, M. A., Qvist, P., Christiansen, C., Tanko, L. B. (2006). **Optimising antiresorptive therapies in postmenopausal women; why do we need to give due consideration to the degree of suppression?**. Drugs, 66(15), pp. 1909-1918.

Klaus, D. G. et. al. **Caso clássico de mieloma múltiplo: uma revisão**. Arquivos Catarinenses de Medicina Vol. 38, no . 4, de 2009. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos /778.pdf>>

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

Kravets, I. **Paget's Disease of Bone: Diagnosis and Treatment**. The American Journal of Medicine, Volume 131, Issue 11, November 2018, Pages 1298-1303. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.028>>

Leite, G. B., etl al. **Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários – relato de caso**. Faculdade Redentor /CLIVO. 2015. Disponível em: <<http://www.clivo.com.br/wpp/wp-content/uploads/osteonecrose-induzida-pelo-uso-de-biosfosfonatos.pdf>>

Kumar, S. K., et. al. **Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series**. The Journal of Contemporary Dental Practice, 31 Dec 2007, 9(1):63-69. Disponível em: < <https://europepmc.org/article/med/18176650>>

LAZARETTI-CASTRO, Marise, et. al., **A prevenção da osteoporose levada a sério: uma necessidade nacional**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 52, n. 4, p. 712-713, June 2008 . Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302008000400020&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000400020&lng=en&nrm=iso)>.

Liechocki, D. G. L., **OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO**. Universidade Federal do Paraná. 2013.

Disponível em:

<<https://www.acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/46628/R%20-%20E%20-%20DANIELLE%20GOMES%20LOPES%20LIECHOCKI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>

Leite, G. B., et. al. **Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários – relato de caso**. Faculdade Redentor /CLIVO. 2015. Disponível em: <<http://www.clivo.com.br/wpp/wp-content/uploads/osteonecrose-induzida-pelo-uso-de-bisfosfonatos.pdf>>

Martins, M.A.T., Del Giglio, A., Martins, M.D, Pavesi, V.C.S, Lascaia, C.A. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico**. R Bras Hematol Hemoter 2009;31:41-6

MARTINS, V., et. al. **OSSEOINTEGRAÇÃO: ANÁLISE DE FATORES CLÍNICOS DE SUCESSO E INSUCESSO**. Revista Odontológica de Araçatuba, v.32, n.1, p. 26-31, Janeiro/Junho, 2011. Disponível em:

<<https://www.apcdaracatuba.com.br/revista/v32n12011/TRABALHO4.pdf>>

Marx, R. E., **Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaws: A Challenge, a Responsibility, and an Opportunity**. Int J Periodontics Restorative Dent. 2008 Feb;28(1):5-6. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18351197/>>

MARX, R.E. et al. **Pinduced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment**. J Oral Maxillofac Surg v.63, n.15, p.67-75, 2005.

Mallmann, B. S., **Avaliação da correlação entre uso de bifosfonatos orais e confiabilidade do exame CTX para predizer risco de osteonecrose dos maxilares**. 2015. Disponível em:

<<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/147175>>

Malta, D. A. C., **O papel dos bisfosfonatos na terapêutica adjuvante do cancro da mama – Revisão bibliográfica**. Instituto de ciências biomédicas Abel Salazar.

Universidade do Porto. 2011. Disponível em: < <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/62255/2/TeseDanielaMalta.pdf>>

MATTIS, F., et al. **PERDA TARDIA DE IMPLANTE DENTÁRIO DEVIDO A OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS: RELATO DE CASO CLÍNICO**. AGOR, RS. 2016. Disponível em:

<<http://www.rvacbo.com.br/ojs/index.php/ojs/article/view/293/358>>. Acessado em: 25 fev 2017.

Mc Clung, M., et. al. **Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday**. The American Journal of Medicine, Vol 126, No 1, January 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.023>

Mendes, V. C., et. al., **Uma nova perspectiva sobre a biologia da osseointegração**. Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent. vol.70 no.2 Sao Paulo Abr./Jun. 2016. Disponível em: <[http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S0004-52762016000200011&script=sci\\_arttext](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S0004-52762016000200011&script=sci_arttext)>

Mendes, J. M. **Bifosfonatos: Aspectos de segurança**. Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde Porto, 2017. Disponível em: <[https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/6638/1/PPG\\_29698.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/6638/1/PPG_29698.pdf)>

Michou, L. et. al., **Emerging strategies and therapies for treatment of Paget's disease of bone**. Drug Des Devel Ther. 2011; 5: 225–239. Disponível em: <doi: 10.2147/DDDT.S11306>

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. **Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis** An American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc 2006; 136(12):1658-1668.

Migliorati C.A. **O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos**. Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. JADA 2006;6:5-6.

MIGLIORATI, C.A. SIEGEL MA, ELTING LS. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis**: a long-term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol, v.7, n.50, p.8-14, 2006.

MIGLIORATI, C.A. et al. **Bisphosphonate-Associated of Mandibular and Maxillary Bone**. An Emerging Oral Complication of Supportive Cancer Therapy. Cancer, v.104, n.1, p.83-93, 2005.

MOURÃO, C. F. A. B., et al. **Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos**: revisão da literatura. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, v.42, nº 2, p. 113-117, abril / maio / junho 2013. Disponível em: <<http://www.sbccp.org.br/wp-content/uploads/2014/11/REVISTA-SBCCP-42-2-artigo-11.pdf>>. Acessado em: 04 fev 2017.

Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. **The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;106(1):5-13.

Najeeb S, et al., **Bisphosphonate releasing dental implant surface coatings and osseointegration: A systematic review**. Journal of Taibah University Medical Sciences (2017). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2017.05.007>>

Nascimento L. S., et al. **Manifestações clínicas e procedimentos diagnósticos da doença de Paget do osso** . Estação Científica (UNIFAP) Macapá, v. 1, n. 1, p. 09-16, 2011. Disponível em: <<https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/149/v1n1LeticiaS.pdf>>

Natasha, M., et. al., **Paget's disease of bone**. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 32, Issue 5, October 2018, Pages 657-668. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.005>>

- Neto, A. M. P., et. al. **Characterization of Hormone Replacement Therapy Users in Campinas, São Paulo**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 18(1):121-127, jan-fev, 2002. Disponível em: <10.1590/s0102-311x2002000100013>

Neto, A. M., et. al. **BIFOSFONATOS EM IMPLANTODONTIA. PRO-ODONTO IMPLANTE**. 2011;5(4):59-94. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Angelo\\_Neto/publication/299341463\\_BIFOSFONATOS\\_EM\\_IMPLANTODONTIA/links/56f1483408aec63f4c9b53c2/BIFOSFONATOS-EM-IMPLANTODONTIA.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Angelo_Neto/publication/299341463_BIFOSFONATOS_EM_IMPLANTODONTIA/links/56f1483408aec63f4c9b53c2/BIFOSFONATOS-EM-IMPLANTODONTIA.pdf)>

Neto, U. G. G., et al. **IMPLANTES DENTÁRIOS COM SUPERFÍCIE TRATADA: REVISÃO DE LITERATURA**. BJIHS, v. 1, n.4, p. 69-83, 15 de setembro de 2019. Disponível em: <<https://bjihis.emnuvens.com.br/bjihis/article/view/12/16>>

Neves, M., et. al. **Synthesis, Characterization and Biodistribution of Bisphosphonates Sm-153 Complexes: Correlation With Molecular Modeling Interaction Studies**. Nucl Med Biol 2002 Apr;29(3):329-38. Disponível em: <doi:10.1016/s0969-8051(01)00305-5>

Nobre, D, et. al. **Patogênese da osteonecrose dos ossos maxilares induzida por bifosfonatos: o que se sabe atualmente?**. RBM rev. bras. med, 2012.

Oliveira, A. B., **Eficácia do CTX em predizer o risco de desenvolver Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos**. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. 2016. Disponível em: <[https://bdm.unb.br/bitstream/10483/13996/1/2016\\_AnandaBatistadeOliveira.pdf](https://bdm.unb.br/bitstream/10483/13996/1/2016_AnandaBatistadeOliveira.pdf)>

Oliveira MA, Asahi DA, Silveira CA, Lima LA, Glick M, Gallottini M. **The effects of zoledronic acid and dexamethasone on osseointegration of endosseous implants**: histological and histomorphometrical evaluation in rats. Clin Oral Implants Res. 2014 Jan 20.

Otto, S. et al. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw**: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? J. Oral Maxillofac. Surg. 68, 1158–61 (2010).

Passeri, L.A, Bértolo, M.B, Abuabara, **A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos**. R Bras Reumatol 2011;51:401-7.

Passeri, L. A., et. al. **Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws**. Rev Bras Reumatol. Jul-Aug 2011;51(4):401-3, 407. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779716/>>

Papapoulos, S. E. **Bisphosphonates: how do they work?** Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 22, 831–47 (2008).

Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. **Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis**. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:325-43.



POLETI, M. L. **O que o Cirurgião Dentista Precisa Saber Sobre Bisfosfonatos.** Universidade Metodista de Piracicaba. 2009. Disponível em: <<http://www.bibliotekevirtual.org/revistas/Metodista-UNIMEP/FOL/v21n01/v21n01a08.pdf>>

Roberta O. Paula e et al. **Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v. 31, n. 2, p. 63-68, Apr. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000200005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000200005&lng=en&nrm=iso)>

RODAN, G.A.; RESZKA, A.A. **Biphosphonate mechanism of action.** Curr Mol Med 2002; 6: 571-577.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update.** Aust Endod J. 2009; 35(3): 119-30.

Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. **Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer.** J Clin Oncol Prac 2006;2:7-14.

Ruggiero SL, Mehrotra B. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management.** Annu Rev Med 2009;60:85-96.

RUSSELL, R.G. et al. **Mechanisms of action of bisphosphonates:** similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos. Int., London, v. 19, no. 6, p. 733-759, June 2008.

Sampaio, F. C., et. al., **Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico.** Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr., 2010. Disponível em: <<https://www.seer.ufrgs.br/RevistadaFaculdadeOdontologia/article/view/18536/17363>>

SANTOS, M. J. S. **Estabilidade Primária de Implantes.** Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciência da Saúde. 2011. Disponível em: <[https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2570/3/TM\\_16518.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2570/3/TM_16518.pdf)>

SANTOS, M. L., et. al. **Exercício físico no tratamento e prevenção de idosos com osteoporose: uma revisão sistemática.** Fisioter. mov. (Impr.) [online]. 2010, vol.23, n.2, pp.289-299. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-51502010000200012&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-51502010000200012&lng=en&nrm=iso)>.

SCOLETTA, et al. **Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws:** a prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod n.110, p.46 - 53, 2010.

SILVA, F. L., et. al. **Tratamento de superfície em implantes dentários: uma revisão de literatura.** RFO UPF vol.21 no.1 Passo Fundo Jan./Abr. 2016. Disponível em: <[http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1413-40122016000100021&script=sci\\_arttext](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1413-40122016000100021&script=sci_arttext)>

Silva, W. L. R. X., **As influências de doenças sistêmicas na osseointegração de implantes dentários.** Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2019. Disponível em: <<https://monografias.ufrn.br/jspui/handle/123456789/10131>>

Roberta O. Paula e et al . **Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v. 31, n. 2, p. 63-68, Apr. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000200005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000200005&lng=en&nrm=iso)>

Silveira, E. J. D., et al. **Mieloma múltiplo: uma análise clínica e epidemiológica.** Revista de Odontologia da UNESP. 2005; 34(2): 61-5. Disponível em: <<https://www.revodontolunesp.com.br/article/588017ad7f8c9d0a098b484e/pdf/rou-34-2-61.pdf>>

Sucro, L. V., et. al. **Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento.** Rev Med Minas Gerais 2009; 19(1): 58-62.

TEIXEIRA, E.R. **Superfícies dos implantes** – o estágio atual. In: DINATO, J. C. Implantes osseointegrados: cirurgia e prótese. São Paulo: Artes Médicas, 2004. p.63-80.

Verzola, M. H. A., **Efeito da administração de alendronato, a longo prazo, sobre as propriedades mecânicas do tecido ósseo, sua reparação e mineralização ao redor de implantes osseointegráveis. Estudo em ratas.** UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA, FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA. 2014. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/123972>>

Waelen J. **Current and emerging therapies for the treatment of osteoporosis.** J Exp Pharmacol 2010; 2:121-34.

Walter, C. et al. **Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells.** Clin. Oral Investig. 14, 35–41 (2010).

Watts N.B, Diab D.L. **Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis.** J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:1555-65.

Wei X, Pushalkar S, Estilo C, Wong C, Farooki A, Fornier M, et al. **Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.** Oral Dis. 2012;18(6):602-12.

Wysowski, D. K., et. al. **Trends in osteoporosis treatment with oral and intravenous bisphosphonates in the United States, 2002–2012.** Bone 57 (2013) 423–428. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.09.008>>

