

FACSETE - Faculdade de Sete Lagoas

ABO – Associação Brasileira de Odontologia - Santos

Especialização em Implantodontia

Edher Tony Meira

**Bisfosfonatos na Odontologia: Complicações e condutas preventivas e
terapêuticas**

Santos - SP

2019

Edher Tony Meira

**Bisfosfonatos na Odontologia: Complicações e condutas preventivas e
terapêuticas**

Monografia apresentada à
Facsete – Faculdade Sete
Lagoas, como requisito para
obtenção do Título de
Especialista em Implantodontia,
sob orientação do Prof. Dr.
EDUARDO GUIMARÃES
MOREIRA MANGOLIN

Santos – SP

2019

Meira , Edher Tony

Bisfosfonatos na Odontologia: Complicações e condutas preventivas e terapêuticas. Edher Tony Meira, 2019

49 fls.

Referências Bibliograficas p. 42

Monografia apresentada para conclusão de curso de Especialização em Implantodontia FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS, 2019

Orientador : Prof. Dr. Eduardo Guimarães Moreira Mangolin

Palavras chave : bisfosfonatos, osteonecrose dos maxilares, osteoporose

Edher Tony Meira

Bisfosfonatos na Odontologia: Complicações e condutas preventivas e terapêuticas

Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção do Título de Especialista em Implantodontia pela **FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS**

Santos, 02 de agosto de 2019

Eduardo Guimarães Moreira Mangolin

Prof. Dr. Orientador

Marcelo Gaspar

Prof. Dr. Presidente da Banca

Marisol castilla Camacho

Prof^a. Dr^a. Convidada

Natalía Nascimento de Andrade

Prof^a. Dr^a. Convidada

AGRADECIMENTOS

Aos mestres

Agradeço primeiramente ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Moreira Mangolin, por ter me orientado nesta monografia, e à toda equipe de professores – Dr. Curvelo, Dr. Valter, Dr. Sérgio, Dr. Marcelo e Dr. Alexandre pela dedicação, apoio, paciência, e excelência nos ensinamentos que transmitiram a mim durante o período desta especialização e que tornaram possíveis a realização deste estudo e conclusão desta etapa.

A minha família

Agradeço à minha irmã Dil por ser a pessoa com a qual sempre pude contar, à minha mãe Edite pelo esforço dedicado a minha formação pessoal e profissional, ao irmão Geraldo por ser o exemplo que sempre procurei seguir, e à Gabriela por me apoiar desde o começo, estando comigo nos momentos bons e difíceis que passamos, acreditando em mim e me incentivando quando muitas vezes o desânimo chegava.

Aos meus amigos Rômulo pela confiança e ajuda que sempre me deu; Alexandre por dividir comigo o fardo dos problemas e ser esta pessoa iluminada, e à Deise e Toni pelas conversas, conselhos e carinho que têm para comigo.

Aos colegas de curso pela troca de experiências, em especial ao João Carlos por podermos aprender juntos, e à Sheila e Mariana pelo convívio e a segurança que me passaram.

À toda equipe de funcionários da ABO pelo comprometimento e profissionalismo que fazem com que as coisas aconteçam.

Aos pacientes, pelo respeito a causa, pela confiança que depositaram em nós, e colaboração quando nem sempre tínhamos a destreza adequada para lidar com certas situações, vocês foram muito importantes para a nossa formação.

E todos que de alguma forma fizeram parte desta fase tão importante da minha vida, obrigado.

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

Charles Chaplin

RESUMO

Bisfosfonatos são drogas sintéticas que apresentam enorme afinidade pelo tecido ósseo e atuam inibindo a sua calcificação. Estes fármacos atuam como inibidores de doenças osteodegenerativas e são capazes de modificar o remodelamento ósseo, o que levanta questionamentos sobre a sua influência em procedimentos cirúrgicos ligados a implantodontia e associação com a Osteonecrose dos Maxilares, patologia recente caracterizada pela exposição de osso necrótico e dor na região bucomaxilofacial, que persiste por mais de oito semanas sem cicatrização, trazendo significativa morbidade ao doente afetado, interferindo na sua qualidade de vida. A reabilitação de pacientes usuários de bisfosfonatos através de implantes ainda é um assunto muito controverso, deste modo é importante revisar a literatura sobre o uso desta medicação na odontologia, seus efeitos na cavidade bucal, protocolos de atendimento e medidas terapêuticas e preventivas no envolvimento de técnicas invasivas.

Palavras-chave: bisfosfonatos, osteonecrose dos maxilares, osteoporose.

ABSTRACT

Bisphosphonates are synthetic drugs that have great affinity for bone tissue and act by inhibiting their calcification. These drugs act as inhibitors of osteodegenerative diseases and be able to modifying bone remodeling, which raises questions about its influence on surgical procedures related to implantology and association with osteonecrosis of the jaws, a recent pathology characterized by exposure of necrotic bone and pain in the bucomaxillofacial region, which persists for more than eight weeks without scarring, bringing significant morbidity to the affected patient, interfering with their quality of life. The rehabilitation of patients using bisphosphonates with implants is still a very controversial subject, so it is important to review the literature about the use of this medication in dentistry, its effects on the oral cavity, treatment protocols and therapeutic and preventive measures in the involvement of invasive techniques.

Keywords: bisphosphonates, osteonecrosis of the jaws, osteoporosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química do bisfosfonato e pirofosfato	18
Figura 2 - Estrutura química do bisfosfonato	18
Figura 3 - Mecanismos celulares e bioquímicos dos bisfosfonatos.....	22
Figura 4 – Aparência clínica de osteonecrose	27
Figura 5 - Frequência da incidência de osteonecrose em diferentes tipos de bisfosfonatos	29
Figura 6 - Radiografia de ressecção de mandíbula por uso de bisfosfonato.....	29
Figura 7 - Reconstrução de mandíbula com placa de titânio.....	30
Figura 8 – Radiografia de reconstrução de mandíbula com placa de titânio	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Bisfosfonatos e suas respectivas potências anti-reabsortivas relativas em modelos <i>in vivo</i>	19
Tabela 2 – Principais bisfosfonatos comercializados no Brasil	20
Tabela 3 – Protocolo para atendimento odontológico a pacientes usuários de bisfosfonatos	32

ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	-	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ATP	-	Adenosina trifosfato
BF	-	Bisfosfonato
CD	-	Cirurgião dentista
CTx	-	telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo I
IV	-	Intra-venosa
mg	-	Miligramas
ml	-	Mililitros
ONM	-	Osteonecrose dos maxilares
pg	-	Picograma
PTH	-	Paratormonio
VO	-	Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 PROPOSIÇÃO	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 Histórico	17
3.2 Divisão e estrutura	17
3.3 Mecanismo de ação	22
3.4 Indicações	24
3.5 Efeitos adversos	25
3.6 Osteonecrose dos maxilares	26
3.7 Protocolo preventivo	32
3.8 Tratamento	33
3.9 Implantes e bisfosfonato	35
4 DISCUSSÃO	38
5 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1 INTRODUÇÃO

Bisfosfonatos (BFs) são uma classe de drogas conhecida por serem análogos estáveis do Pirofosfato, um regulador fisiológico da calcificação e reparação óssea (Ezra & Golomb, 2000).

A afinidade dos BFs à hidroxiapatita do osso mineral é a base para a sua utilização como inibidor da calcificação ectópica e reabsorção óssea (Ezra & Golomb, 2000).

Os BFs são usados no tratamento da doença de Paget, hipercalcemia maligna, osteoporose, alívio dos sintomas da osteogênese imperfeita, aumento da densidade óssea na fibrodysplasia, prevenção da perda óssea causada pelo tratamento com glicocorticóides, tratamento da osteoporose pós-menopausa, no tratamento de dor óssea e metástases ósseas (Ezra & Golomb, 2000; Vasconcellos et al., 2004; Valero et al., 2010).

São uma nova modalidade de tratamento para tumores ósseos com capacidade metastática, uma vez que reduzem a quantidade e a taxa de complicações esqueléticas no mieloma múltiplo, e no câncer de mama avançado e também aliviam a dor óssea causada por metástases de vários tumores sólidos, com consequente aumento da qualidade de vida do paciente (Vasconcellos et al., 2004).

Para uma melhor compreensão dos fatores de risco, prevenção, tratamento e administração da ONM causada por BFs, é importante discutir o que eles são, para que são usados e como funcionam (Mariotti, 2008).

A osteoporose é uma doença muito comum que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo todo. É caracterizada pelo enfraquecimento ósseo, o que favorece fraturas. Existem diferentes tratamentos para a osteoporose, todos focados em reduzir o risco de fraturas, e os bisfosfonatos são drogas amplamente usadas para esse fim. Assim, a osteoporose pode ser uma contra-indicação para a instalação de implantes dentários (Valero et al., 2010).

Nos últimos anos uma nova complicação surgiu associada ao uso de BFs, a osteonecrose dos maxilares (ONM), que consiste no aparecimento de focos de osso necrótico com exposição de osso maxilar ou mandibular, e que tem um processo de

cura lento (ou sem cura) de 6 – 8 semanas. A ONM tem clara relação com o uso de BFs (Valero et al., 2010).

A ONM está mais associada aos BFs injetáveis e com grande atividade (pamidronato e ácido zoledrônico), que são usados em mais de 80% dos casos de mieloma múltiplo e câncer de mama. Também foi documentado para o uso de BFs orais, incluindo o aledronato, mas em baixa frequência (Valero et al., 2010).

São farmacos com amplo espectro de indicações, cuja principal função é a capacidade de inibição da função osteoclástica (Pelaz et al., 2014).

O manejo de pacientes com ONM requer cautela, uma vez que não existe um tratamento específico que tenha ação isolada e definitiva. Entretanto, diferentes modalidades de tratamento podem ser empregadas em associação ao tratamento e estabilização das lesões (Ribeiro et al., 2017).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de Osteonecrose dos Maxilares são: cirurgias periodontais, instalações de implantes, extrações dentárias, más condições de próteses, ou trauma mecânico crônico. Entretanto, doenças sistêmicas, consumo de outros medicamentos, tabagismo e alcoolismo têm grande influência no aparecimento de ONM (Gelazius et al., 2018).

2. PROPOSIÇÃO

Este estudo tem por objetivo mostrar as complicações causadas em pacientes usuários de bisfostonatos que são submetidos a procedimentos cirúrgicos orais, como instalação de implantes e exodontias, e discutir os protocolos preventivos e terapêuticos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico

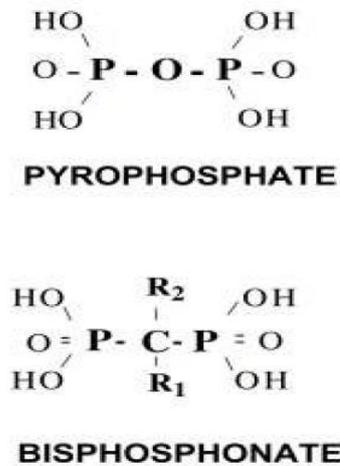
O primeiro a sintetizar o BF, em 1865 na Alemanha foi Menschutkin. Sua primeira utilização foi na indústria como emoliente, anticorrosivo, anti-sedimentação e como aditivo para limpar canos de água e óleo e prevenir a formação de carbonato de cálcio (Graham et al., 1973; Rodd, 2001).

Na década de 60, Fleisch observou que o pirofosfato e o polifosfato levavam cristais de fosfato para o cálcio, impedindo a formação de cristais e dissolução *in vitro*. Posteriormente mostraram que o pirofosfato inibia a calcificação, porém, administrados por via oral, perdiam a sua função devido a degradação no trato gastrointestinal; entretanto esta descoberta o elegeu como possível futuro regulador biológico da calcificação e descalcificação. Após muitos estudos, nos anos 90, os BFs são finalmente utilizados como medicação (Graham et al., 1973; Rodd, 2001; Carvalho et al., 2008; Consolaro & Consolaro, 2008).

3.2 Divisão e estrutura

Por serem análogos estáveis do Pirofosfato, os BFs possuem estrutura química muito semelhante, com um átomo de oxigênio central substituído por um de carbono, formando assim uma estrutura de fosfato-carbono-fosfato (Rodan, 1996).

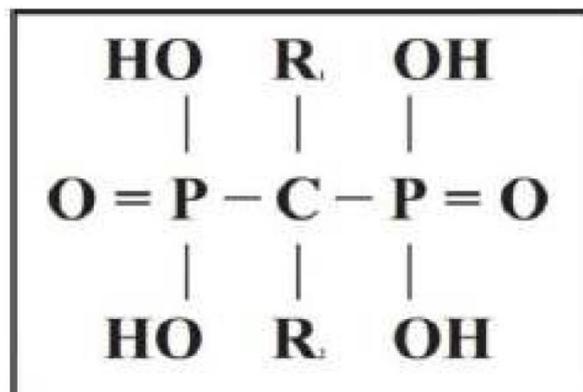
Figura 1 – Estrutura química do bisfosfonato e do pirofosfato.



Fonte: Papapoulos SE. Bisphosphonates: how they work. 2008; (22): 831-847.

O fosfato presente na extremidade dos BFs é o responsável pela atração à matriz óssea, pois é ele quem promove a fixação na superfície óssea. Por terem grande afinidade à hidróxiapatita, os BFs podem permanecer inertes acumulados na matriz mineralizada por longos períodos de tempo até sofrerem estímulo (Fleisch, 1998).

Figura 2 – Estrutura química dos bisfosfonatos. Um carbono central com dois grupos fosfatos de cada lado. O grupo R1 é responsável pela maior afinidade à hidróxiapatita e o grupo R2 aumenta a potência anti-reabsortiva.



Fonte: Mariotti A. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the jaw. J Den Educ. 2008; 72(8): 919-29.

Os BFs são divididos em dois subgrupos, de acordo com a presença ou não de nitrogênio em suas cadeias laterais e em três gerações dependendo de sua potência anti-reabsortiva: os de primeira, segunda e terceira gerações. Os de primeira são os não-nitrogenados, mais fracos e possuem cadeias laterais simples. São metabolizados pelos osteoclastos e passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos trifosfato (ATP), inibindo as mitocôndrias dos osteoclastos levando a sua apoptose. Os nitrogenados, de segunda geração, possuem grupo amina. Logo após serem absorvidos pelos osteoclastos interrompem a via do mevalonato, substância esta que guia a síntese do colesterol. Com isso o transporte vesicular intracelular é comprometido levando a apoptose. Os de terceira geração possuem cadeia cíclica e têm como representantes principais o resedronato e zoledronato (Rogers et al., 2000; Merigo et al., 2006; Felgueiras 2008).

Tabela 1 – Bisfosfonatos e suas respectivas potências anti-reabsortivas relativas em modelos *in vivo*.

Bisfosfonato	R1	R2	Potência
Clodronato	Cl	Cl	~10
Etidronato	OH	CH ₃	~1
Pamidronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	~100
Alendronato	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	>100-<1000
Neridronato	OH	(CH ₂) ₅ NH ₂	~100
Olpadronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	>100-<1000
Ibandronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃	>1000-<10000
Risedronato	OH	CH ₂ -3-piridina	>1000-<10000
Zoledronato	OH	CH ₂ -imidazol	>10000

Fonte: Fernandes C, Leite R S, Lanças F M. Bisfosfonatos: Síntese, Análises Químicas e Aplicações Farmacológicas. Quím Nova. 2005; (28): 274-280.

Testes têm sido feitos para melhorar a absorção dos BFs por outras vias como nasal, subcutânea e intramuscular pois os mesmos possuem baixa absorção gastrointestinal. Deve se ter cuidado com a administração intravenosa rápida pois pode levar a insuficiência renal devido à precipitação de cristais de cálcio nos rins (Ezra & Golomb, 2000).

Tabela 2 - Principais Bisfosfonatos disponíveis para comercialização no Brasil.

CARACTERÍSTICA DOS BISFOSFONATOS DISPONÍVEIS NO BRASIL*				
Nome Genérico	Nome Comercial	Nitrogenado	Potência**	Via
Etidronato	Didronel	Não	1x	EV
Tiludronato	Skelid	Não	10x	VO
Clodronato	Bonefos	Não	10x	EV/VO
Pamidronato	Aredia	Sim	100x	EV
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteonan Osteotrat Bonalen Endromax Minusorb	Sim	500x	VO
Ibandronato	Bondronat Boniva	Sim	1.000x	EV/VO
Risedronato	Actonel	Sim	2.000x	VO
Zoledronato	Zometa	Sim	10.000x	EV

Fonte: Ferreira Junior CD et al., 2007.

As propriedades dos BFs elegem-nos como padrão ouro no tratamento de doenças ósseo-degenerativas como doença de Paget, tumores ósseos, metástases, hipercalcemia e osteoporose. Atualmente mais de 2 milhões de pessoas ao redor do mundo fazem uso deste medicamento (Dannemann et al., 2007).

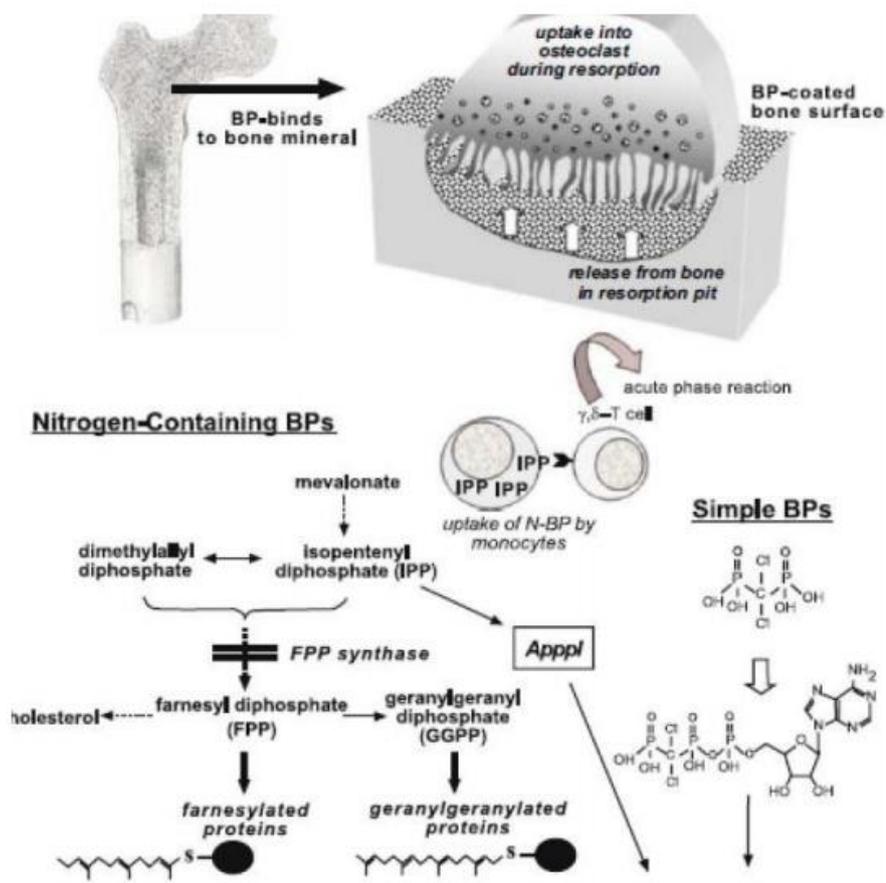
A via de administração dos BFs pode ser oral ou intravenosa (IV). Os de uso oral são mais indicados para tratamento de doenças que levam à lise óssea como a osteoporose, já os IV são mais usados para tratamentos de tumores ósseos (Martins, 2009).

É um medicamento utilizado na prevenção das perdas da densidade e massa ósseas e como agentes anti-tumorais. É prescrito no mundo todo e tem sua eficácia comprovada na inibição da atividade osteoclástica (Russel & Graham, 2011).

Etidronato, Clorodronato e Tiludronato são BFs de primeira geração pois não contém azoto na sua cadeia R2 (não-nitrogenados). Possuem ação anti-reabsortiva semelhantes, e por serem estruturalmente semelhantes ao pirofosfato agem da mesma forma incorporando-se à moléculas recém formadas de ATP, sendo posteriormente captadas pelos osteoclastos (Russel & Graham, 2011).

Pamidronato, Ibandronato, Aledronato, Residronato e Zoledronato são os considerados de segunda e terceira gerações ou nitrogenados, contendo azoto em sua cadeia R2. Estes induzem a apoptose dos osteoclastos de forma diferente dos de primeira geração ocasionando mudanças no citoesqueleto dos osteoclastos como perda da borda serrilhada e rompimento dos anéis de actina (Russel & Graham, 2011).

Figura 3 – Esquema ilustrativo dos mecanismos celulares e bioquímicos dos bisfosfonatos.



Fonte: Russell, R Graham G. Bisphosphonates: The first 40 years. 2011; (49): 2-19.

3.3 Mecanismo de ação

A função dos BFs como droga é a diminuição da atividade dos osteoclastos e a sua indução a apoptose. Existem diferentes grupos e diferentes mecanismos de ação, porém todos causam redução precoce da reabsorção seguida por redução tardia da formação óssea (Fleisch, 1998).

A inibição da formação e ou recrutamento a partir de células precursoras, inibição da ativação dos osteoclastos, inibição da atividade de osteoclastos maduros e indução da apoptose são os mecanismos pelos quais os osteoclastos atuam na

reabsorção óssea. Hoje, também são vistos como alguns fatores que agem indiretamente via osteoblastos, os paratormônios, prostaglandinas-E, interleucina-1 e fatores de crescimento tumoral alfa (Vasconcellos et al., 2004).

Os bisfosfonatos não agem apenas nos osteoclastos. Sua ação em células tumorais também é vista em diferentes tipos de neoplasias com diferentes mecanismos de ação, segundo mostram estudos recentes. Análises *in vitro* apontam ação citostática, o que pode induzir a apoptose nas células tumorais, inibindo a sua proliferação e adesão à matriz extra celular e a sua invazidade ou a metástases ósseas, tendo um efeito anti-proliferativo direto (Vasconcellos et al., 2004).

O tecido ósseo possui três tipos de células: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos são os formadores de ossos, depositando materiais protéicos provenientes da matriz. Os osteoclastos reabsorvem os ossos reabsorvendo a matriz óssea sempre que uma reparação precisa ser feita. Os osteócitos se localizam profundamente na matriz óssea estando envolvidos provavelmente na homeostase do cálcio plasmático (Fernandes et al., 2005).

A apoptose dos osteoclastos é a razão para o efeito anti-reabsortivo que juntamente com a inibição da proliferação de células endoteliais criam uma diminuição de remodelação e reabsorção óssea, resultando em um quadro de hipoxia, hipocelularidade e hipovascularização do tecido ósseo (Woo et al., 2006).

A grande afinidade dos BF's à hidroxiapatita é a chave para a sua utilização como inibidor da atividade de calcificação e reabsorção óssea. A forte ligação aos cristais de fosfato de cálcio também inibe seu crescimento de agregação e dissolução, principalmente em locais de remodelação óssea (Papapoulos, 2008).

Sua administração é feita por via oral ou IV, sendo que por via oral são absorvidos por todo o trato gastro intestinal, sendo melhor absorvidos em porções com grandes áreas de superfície. Sua fraca absorção por via oral é sua pior desvantagem, visto que menos de 1% da dose administrada geralmente é absorvida (Cremers & Papapoulos, 2011).

Os osteoclastos possuem uma região da membrana plasmática com prolongamentos siliars como os de uma escova, usados na liberação de elementos de fermentação láctea responsáveis pela dissolução dos cristais de hidróxiapatita

presentes na matriz óssea. Após a endocitose dos bisfosfonatos, os osteoclastos perdem esta superfície, diminuindo a área de contato com a matriz óssea no processo de reabsorção, diminuindo sua capacidade reabsortiva, causando sua apoptose; com isso, ocorre diminuição da reabsorção óssea (Cremers & Papapoulos, 2011).

3.4 Indicações

Promovem significativa redução de complicações ósseas como fraturas patológicas, compressão de medula espinhal, hipercalcemia e necessidade de radioterapia ou até mesmo de cirurgias ósseas subsequentes. Também são drogas utilizadas no tratamento de metástases ósseas, uma vez que reduzem a quantidade e taxa de complicações esqueléticas no mieloma múltiplo e câncer de mama avançado. (Vasconcellos et al., 2004).

Os bisfosfonatos orais são indicados para o tratamento da doença de Paget e osteoporose sendo menos eficientes no tratamento de doenças malignas e metástases ósseas (Ruggiero et al., 2004).

As metástases aparecem com maior frequência nos carcinomas de mama, pulmão, rim, próstata e tireóide, que localizam-se na maioria das vezes nas vértebras, arcos costais, pelve e fêmur e são responsáveis por mais de 99% dos tumores malignos ósseos. Os bisfosfonatos visam a redução de complicações esqueléticas em pacientes com metástases ósseas e no tratamento de pacientes com câncer de mama e próstata (Meohas et al., 2005; Barni et al., 2006; Bagán et al., 2007).

O baixo pico de massa óssea juntamente com a sua perda progressiva chama-se osteoporose. É uma doença muito comum em mulheres e tem maior incidência entre os 40 e 50 anos de vida. Os primeiros sintomas são dor nas costas e perda de estatura. O tratamento mais usado é a reposição hormonal, reduzindo em até 70% o risco de fraturas, porém, seu uso por longos períodos favorece o surgimento de câncer de mama e colo de útero. Os bisfosfonatos também são indicados no tratamento da osteoporose pós menopausa, com o objetivo de equilibrar as funções ósseas e diminuir as complicações (Ferreira Junior et al., 2007).

O pamidronato tem sido utilizado para tratar displasia fibrosa. Por ser uma doença que acomete pacientes jovens, e não existir um protocolo a ser seguido, o tratamento pode durar anos (Souza & Jardim Junior, 2008).

É restrito o uso de bisfosfonatos em pacientes pediátricos pois sua ação no crescimento ósseo não é totalmente estabelecida. Porém, alguns estudos avaliam o seu uso em pacientes jovens com osteogênese imperfeita, osteoporose juvenil idiopática e osteoporose secundária, apesar dos seus efeitos a longo prazo ainda não serem totalmente conhecidos (Silva et al., 2010).

3.5 Efeitos adversos

Os bisfosfonatos administrados por via oral têm como principais efeitos adversos relatados: cefaléia, dispepsia, vômito, diarreia e constipação intestinal. Também é descrita, com raro acometimento, esofagite corrosiva, contraindicando o uso oral (Marx, 2003).

Também foi relatada, de forma rara, a depressão óssea marrom e trombocitopenia (Carter et al., 2005).

O uso de BFs tem sido associado à osteonecrose dos maxilares, principalmente em pacientes com exodontias prévias (Markiewicz et al., 2005).

Os bisfosfonatos orais tem como efeito adverso lesões em mucosa oral, pelo seu contato direto com estas mucosas durante a sua ingestão (Woo et al., 2006).

Como efeitos adversos não associados a osteonecrose, os mais comuns são os distúrbios gastrointestinais, que variam desde náuseas e dores abdominais até úlcera péptica e esofagite erosiva (Fresco et al., 2006).

Segundo Green et al. (2010) existe um risco de desenvolvimento de câncer esofágico relacionado ao uso de BFs orais, não tendo relação com o tipo, mas sim com o tempo de uso destes medicamentos.

Existe associação do uso de aledronato a efeitos gastrointestinais como náuseas, vômito e diarreia, esofagite e gastrite. Já o etidronato pode causar inibição da mineralização dos ossos, podendo ocasionar fraturas. Existem BFs que podem

causar reações inflamatórias indesejáveis como febre, podendo também estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias (Pazianas & Abrahansen, 2011; Cremers & Papapoulos, 2011).

Os BFs, principalmente os IV, podem causar toxicidade renal. É necessária avaliação da função renal, principalmente em idosos, para uso seguro. Também são relatados como efeitos adversos a conjuntivite não específica, hiperparatireoidismo secundário, hipocalcemia, dor musculoesquelética, osteonecrose dos maxilares, fraturas atípicas da diáfise femural, fibrilação auricular, reações cutâneas, urticárias, prurido e liquenplano (Cremers & Ppapoulos, 2011).

3.6 Osteonecrose dos maxilares

A ONM é caracterizada pela perda temporária ou permanente da irrigação sanguínea dos ossos da área maxilofacial e possui causas diversas. O uso crônico de BFs é uma das causas, ocasionando áreas de exposição de osso necrótico, persistente por mais de oito semanas sem cicatrização em pacientes sem histórico clínico de radioterapia na região cévico-facial. Tem sido relatada principalmente em pacientes recebendo altas doses de BFs intravenoso no tratamento de neoplasias, mas a incidência e patogênese ainda são desconhecidas, e uma relação clara com BFs ainda não foi totalmente estabelecida. (Marx, 2003; Gegler et al., 2006; Papapoulos, 2008)

Segundo Miglioratti et al. (2005), grande parte dos pacientes que apresentaram ONM, faziam uso dos BFs endovenosos: ácido zoleidrônico e pamidronato.

As áreas de maior prevalência da ONM são a região posterior da mandíbula, área dos molares, seguida da região posterior da maxila, principalmente após exodontias (Marx et al., 2005).

Figura 4 – Exposição de osso alveolar posterior resultado de exodontia após 5.5 anos de uso de Forsamax (CTx 88pg/ml).



Fonte: Marx. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg 2007.

Qualquer procedimento invasivo realizado em pacientes usuários de BFs, como exodontias, tratamento periodontal, colocação de implantes, é visto como fator de risco para o desenvolvimento de ONM (Bagán et al., 2005).

Segundo Migliorati et al (2005) todos os pacientes com sinais clínicos devem fazer radiografia panorâmica para eliminar a hipótese de outras patologias, uma vez que a biópsia deve ser evitada, exceto em casos de confirmação de diagnóstico de metástase, para sua confirmação ou exclusão.

Observou-se em pacientes com mieloma múltiplo, usuários de BFs, uma propensão nove vezes maior de desenvolver ONM após exodontias do que em pacientes que não haviam feito exodontias, e um aumento de 9% de risco a cada década de vida destes pacientes. Relacionando estes dados com o uso de BFs concluiu-se que para cada ano de vida de um paciente com mieloma múltiplo, aumenta-se em 57% a chance de desenvolver ONM (Badros et al., 2006).

Pessoas que fazem uso de BFs IV e são submetidas a procedimentos cirúrgicos invasivos, têm um risco sete vezes maior de desenvolver ONM comparadas às que não são submetidas a estas cirurgias (Ruggiero, Fantasia e Carlson, 2006).

Paralelamente, fatores adicionais têm sido descritos como coadjuvantes no risco do desenvolvimento da necrose dos maxilares, como: cigarro, corticoesteróides, glucocorticóides e agentes antiogênicos (Woo et al., 2006).

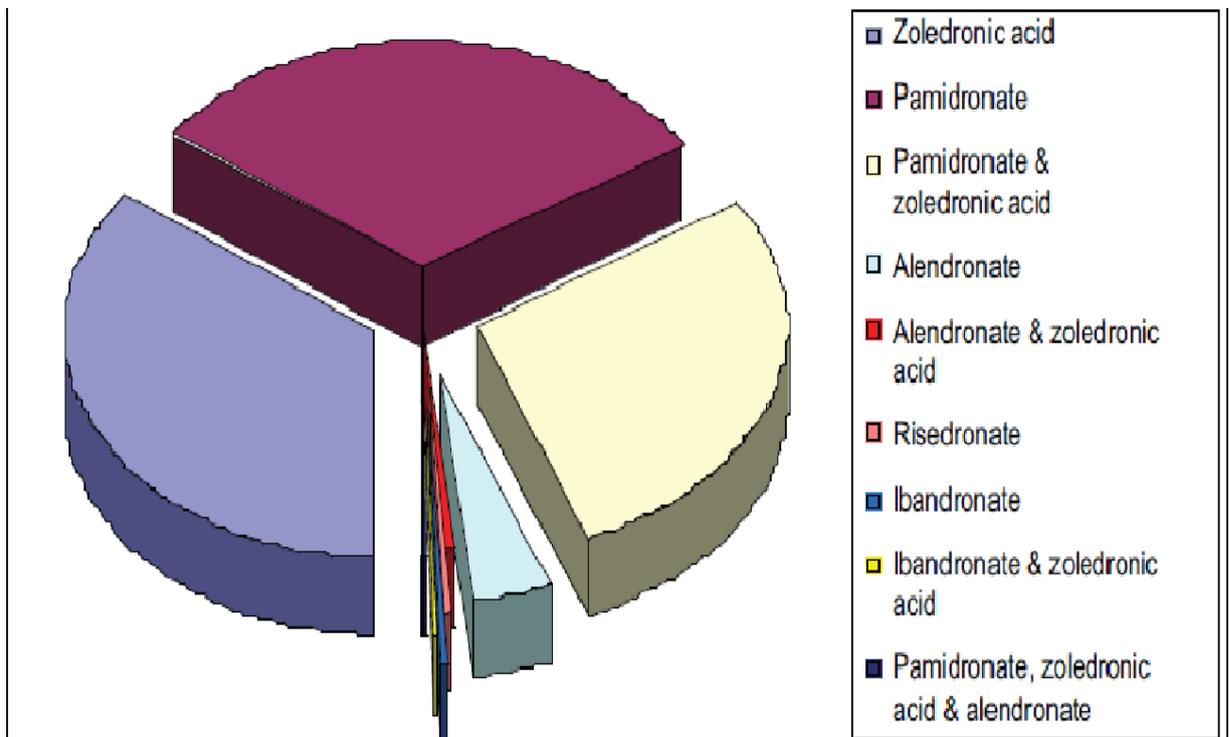
O tipo e a dose do BF utilizado, o histórico de trauma, infecções orais e cirurgias prévias são os fatores mais associados ao desenvolvimento de ONM associada à bisfosfonatos, na maior parte das vezes após exodontias (Fresco et al., 2006; Rincón et al., 2007).

Na maioria dos paciente com ONM os sinais e sintomas encontrados mais comumente são áreas necróticas com exposição de osso e coloração branco-amarelada com bordas irregulares, normalmente associadas à exodontias. Também existem relatos de úlceras teciduais dolorosas nas margens da exposição óssea com presença de pus antecedendo a exposição, com edema regional e fístulas extra orais. Os dentes ainda presentes nessas áreas afetadas apresentam dor intensa e mobilidade (Fresco et al., 2006; Bamias et al., 2007; Pereira et al., 2009).

A incidência de ONM na mandíbula é duas vezes maior que na maxila, em média 65%. Uma série de fatores podem ter relação com este índice, como por exemplo a maior densidade óssea da mandíbula, o que poderia interferir na microcirculação sangínea (Gnant et al., 2007; Souza & Jardim Junior, 2008).

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) em 2007 definiu a ONM associada ao uso de BFs como a existência simultânea de três fatores: tratamento atual ou prévio com bisfosfonato, necrose óssea da região maxilofacial que persista por mais de oito semanas e inexistência de história de radioterapia local (Lopes et al., 2009).

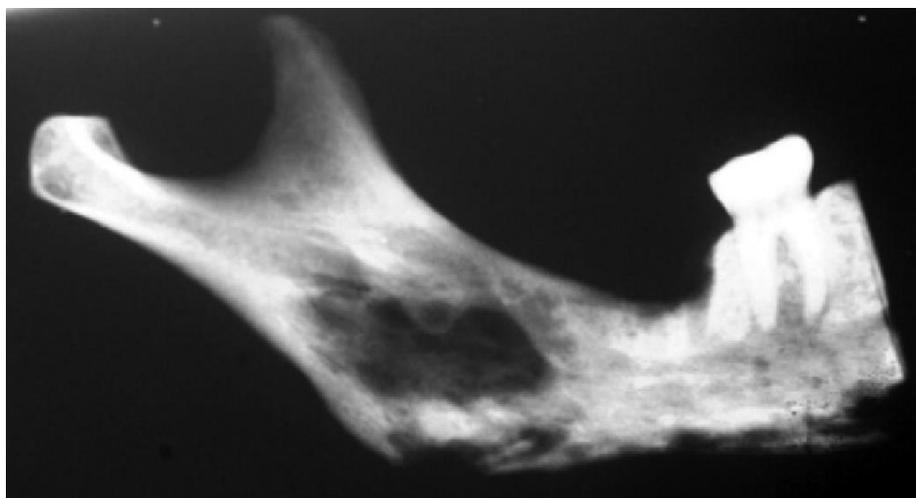
Figura 5 – Frequência da incidência de ONM em pacientes usuários de diferentes formulações de BFs.



Fonte: Mariotti. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws; 2008.

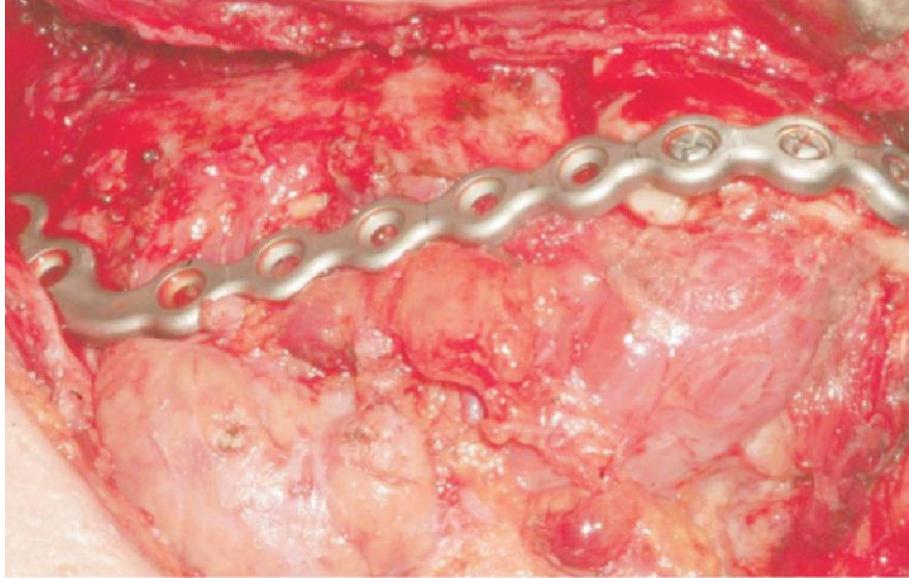
Figuras 6 e 7 mostram ressecção em mandíbula por osteonecrose induzida por BFs em um paciente usuário de Forsamax por 10.2 anos, e reconstrução do defeito mandibular causado pela ressecção com o uso de placa de titânio.

Figura 6



Fonte: Marx. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg 2007.

Figura 7



Fonte: Marx. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg 2007.

Figura 8 – Imagem radiográfica de reconstrução com placa de titânio após ressecção mandibular por ONM induzida por BFs.



Fonte: Marx. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg 2007.

Gelazius et al. 2018, Através de estudo de casos, mostram os estágios e tratamentos para a ONM, em pacientes usuários de BFs intra/extra orais, sem histórico de radioterapia de cabeça e pescoço:

Categoria de risco - sem evidências clínicas ou radiológicas de osso exposto ou infecção/inflamação.

Plano de tratamento – Nenhum tratamento cirúrgico necessário. Paciente deve ser informado dos riscos. Boa higiene oral e reavaliações pelo menos uma vez a cada seis meses.

- Estágio 1 - Evidências clínicas de osso exposto por mais de 8 semanas. Este estágio é normalmente assintomático. Normalmente sem sinais de infecção.

Plano de tratamento – Nenhum tratamento cirúrgico necessário. Enxaguante antibacteriano, higiene oral profissional sem causar injúrias ao osso exposto pode ser considerada; consultas seguidas para reavaliação do osso exposto. Prescrição antibiótica para pacientes com condições difíceis.

- Estágio 2 - Osso exposto/necrótico com sinais de infecção. Drenagem de material inflamatório pode estar presente.

Plano de tratamento – Administração da dor, antibióticos de amplo espectro, enxaguantes antibacterianos, debridamento da superfície do osso necrótico, consultas seguidas com higiene oral profissional e reavaliações do osso necrótico. Interrupção da medicação pode ser considerada.

- Estágio 3 - Osso exposto/necrótico com sinais de infecção. Fístula extra oral. Fraturas patológicas podem estar presentes.

Plano de tratamento – Enxaguantes antibacterianos, antibióticos de amplo espectro e administração da dor para preparar o paciente para intervenção de dissecação cirúrgica do osso necrótico. Interrupção da medicação pode ser considerada.

3.7 Protocolo preventivo

Os telepeptídeos-C ou derivados de colágeno tipo I (CTx) são utilizados como marcadores bioquímicos que refletem a síntese e reabsorção óssea, auxiliando no diagnóstico e tratamento de diversas enfermidades ósseas (Vargas et al., 1997).

Dado que não existe um protocolo de tratamento que seja comprovadamente eficaz no tratamento da ONM, o foco deve ser na prevenção. Deve-se eliminar focos de infecção previamente ao início do tratamento com BFs, e após o seu início, conscientizar o paciente da importância da manutenção de uma adequada saúde oral e informar-lhe sobre os riscos do aparecimento dessa intercorrência. Um monitoramento clínico rotineiro deve ser feito periodicamente pelo cirurgião dentista (CD) (Fleisch, 1998).

A tabela 3 mostra, segundo Lam et al. 2007, a conduta do cirurgião dentista para atendimento de pacientes usuários de BFs:

Tabela 3 - Protocolo para atendimento odontológico a usuários de bisfosfonatos.

Uso de BFs > 3 anos	Uso de BFs < 3 anos com 1 ou mais fatores de risco clínico ou radiográfico	Uso de BFs < 3 anos sem sinais clínicos e radiográficos de fator de risco
-contato com médico para descontinuar uso de BFs por 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia (ideal 1 ano);	-cirurgias devem ser programadas com consentimento informado detalhado dos possíveis riscos de ONM;	-parar a terapia com BFs por 3 meses;
-ver nível de Ctx na consulta e após a cirurgia (Ctx > 150 pg/ml antes da cirurgia);	Estabelecimento de controle clínico periódico;	Se o nível de Ctx < 150pg/ml, postergar a cirurgia e parar a terapia por no mínimo 3 meses; verificar o nível de Ctx após 3 meses;
-consentimento detalhado informado com os riscos de ONM;	-contato com médico e verificação de tratamento alternativo ou intermitência do tratamento;	Se o nível de Ctx continuar < 150pg/ml, não fazer cirurgia e avaliar em 3 meses;
-uso de alternativo de BF por longo período se possível.	- nível de Ctx deve ser maior que 150pg/ml.	-ficar sem BFs por 3 meses após a cirurgia.

Fonte: Lam et al. (2007)

Em um estudo de casos, Marx et al. 2007, realizaram exames CTx mensais em 30 pacientes usuários de bisfosfonatos orais para correlacionar os valores de recuperação da remodelação óssea se o tratamento com bisfosfonatos orais fosse interrompido. A mensuração foi vista como sendo valores de CTx menores que 100 pg/ml como alto risco, valores de CTx entre 100 pg/ml e 150 pg/ml como risco moderado e valores acima de 150 pg/ml como risco mínimo. Foi observado um aumento entre 25,9 pg/ml a 26,4 pg/ml para cada mês em que a medicação foi interrompida, indicando a recuperação da remodelação óssea e servindo de guia para saber quando o procedimento cirúrgico poderá ser realizado com mínimo risco.

3.8 Tratamento

Segundo Marx 2003, está contra-indicada a remoção de osso adjacente à lesão, pois existe o risco de expor uma área óssea ainda maior. A extração de dentes na área afetada alivia momentaneamente a dor, porém pode levar a exposição óssea e dor. O recobrimento ósseo também não é indicado, pois podem surgir fístulas intensificando a exposição óssea.

Não existem registros de total eficácia em qualquer tratamento proposto para pacientes com ONM, o que tornam estes tratamentos desafiadores e complexos. Como alternativas temos a antibioticoterapia, debridamento local, receções cirúrgicas, irrigação local com soluções antimicrobianas, sequestrectomia, sessões de oxigenação hiperbárica, laserterapia, uso de plasma rico em plaquetas, ozonioterapia e administração em baixas doses de paratormônio (PTH) que aumenta a atividade osteoblástica e osteoclástica, porém esta opção é contra-indicada em pacientes portadores de doenças malignas primárias e metastáticas. Em parte dos casos o tratamento é apenas para alívio da dor e controle da progressão da doença (Fleisch, 1998; Ruggiero et al., 2004; Melo et al., 2005; Migliorati et al., 2005; Marx, 2007).

Por ser uma condição nova, não existem evidências que forneçam subsídios necessários para a formulação de um protocolo inteiramente eficaz. Existem relatos na literatura de uma série de alternativas terapêuticas, porém, nenhuma com total

eficácia comprovada, porém o uso de antibióticos por um longo período parece apresentar melhores resultados (Purcel & Boyd, 2005; Nase & Susuki, 2006).

Na maioria dos casos de pacientes em tratamento de câncer com BFs, este medicamento é indispensável para a sobrevivência destas pessoas, por esse motivo, a interrupção da droga só pode ser considerada se os riscos da sua retirada não superarem os benefícios ao usuário (Migliorati et al., 2005).

A AAOMS diz que o manejo com quadros de ONM deve ser realizado de acordo com classificação estabelecida e com radiografia panorâmica inicial. No estágio 1, preconiza-se o uso de antisséptico bucal clorexidina 0,12%, estando contra-indicada intervenção cirúrgica. No estágio 2 está indicado o uso de analgesia sistêmica, uso de antisséptico bucal, clorexidina 0,12%, terapia antibiótica, podendo ser realizados debridamentos superficiais, sequestromia e tentativa de cobertura tecidual. No estágio 3 é indicada analgesia sistêmica, uso de antisséptico bucal, clorexidina 0,12%, antibióticoterapia e debridamento cirúrgico a fim de redução do quadro de infecção e dor, proporcionando maior tempo de paliativo (AAOMS, 2006).

Ruggiero et al. 2006 dizem que os principais objetivos do tratamento da ONM são o controle da infecção, eliminação da dor e diminuição ou eliminação da necrose óssea. Ele estabelece o tratamento de acordo com três estágios da injúria: no estágio 1 deve-se irrigar com soluções antimicrobianas diariamente e realizar controle clínico e radiográfico. No estágio 2, irrigação diária com soluções antimicrobianas, antibiograma e cultura da amostra colhida na região necrótica associados à antibióticoterapia por longos períodos. No estágio 3, irrigação diária com soluções antimicrobianas, realização de debridamentos locais e antibióticoterapia (Ruggiero, Fantasia e Carlson, 2006).

A maior parte dos microorganismos presentes nesta patologia apresentam sensibilidade à penicilina. Para paciente alérgicos, as quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxicilina e eritromicina têm tido sucesso. Em casos específicos o uso de antibióticoterapia com uso de potencializador por longos períodos pode ser necessária, ou até mesmo a administração endovenosa (AAOMS, 2006).

A substituição da medicação pode ser considerada, porém, deve ser levado em conta o estado geral do paciente, e o risco-benefício desta substituição deve ser avaliada por uma equipe multidisciplinar (Woo et al., 2006; Pereira et al., 2009).

Muitos autores dizem que a terapia hiperbárica não apresenta bons resultados e tem ação controversa, uma vez que não é efetiva de forma uniforme no tratamento da ONM (Bamias et al., 2007; Sedghizadeh et al., 2008; Almazrooa & Woo, 2009).

Em casos onde a permanência de elementos dentários aumenta o risco de focos de infecção e a exodontia é necessária, algumas medidas de segurança devem ser adotadas. Deve-se realizar o procedimento com o mínimo de agressão possível e realização de adequada sutura do alvéolo para facilitar a cicatrização. O uso de antibióticos é baseado no controle do risco de infecção e não em evidências claras de sua eficácia na prevenção de ONM. O protocolo administrativo é Amoxicilina 875 mg + Ácido Clavulânico 125 mg 3 vezes ao dia ou Clindamicina 300 mg 4 vezes ao dia, iniciando 2 dias antes da exodontia e seguindo dez dias após, juntamente com bochechos com solução oral antimicrobiana, clorexidina 0,12%, 2 vezes ao dia por 15 dias. A suspensão do uso de BFs 2-3 meses antes da exodontia até a completa cicatrização deve ser feita com aval médico avaliando o risco-benefício (Bagán et al., 2007; Almazrooa & Woo, 2009).

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um concentrado de plaquetas humanas contendo inúmeros fatores de crescimento que auxiliam na reparação óssea e tecidual. Estudos vêm mostrando o seu potencial na tratamento da ONM, em associação com antibioticoterapia prolongada, uso de antimicrobianos locais, debridamento cirúrgico e controle constante (Brown et al., 2008).

3.9 Implantes e bisfosfonatos

Existe grande discussão sobre a eficácia e o risco da instalação de implantes em pacientes usuários de BFs. Hoje podemos encontrar na literatura tanto relatos de fracassos no tratamento com implantes como casos onde não houve nenhuma anormalidade. O fenômeno de osteointegração está diretamente relacionado com o uso desta medicação (Ashcroft et al., 2003).

Para que haja a formação óssea sobre a superfície do implante é necessário um equilíbrio da atividade de osteoblastos e osteoclastos, pois a alteração de um dos dois pode causar prejuízo à qualidade e quantidade de osso formado. Assim,

pacientes osteoporóticos não têm as mesmas condições de um paciente normal para a colocação de implantes, pois a osseointegração nestes indivíduos estará prejudicada (Luize et al., 2005).

Para que haja integração do implante à estrutura óssea, três fases distintas existem: a osteocondução, na qual células osteogênicas se aderem à superfície do implante; formação de novo osso ao redor do implante e remodelação óssea. Como os BFs agem reduzindo de forma significativa a reposição óssea, é possível que pacientes usuários desta medicação tenham problemas no processo de osseointegração (Devogelaer, 2006).

A maioria dos autores contra-indicam o tratamento com implantes em pacientes usuários de BFs por via IV. Já os pacientes que usam o medicamento por VO por menos de 3 anos, que apresentam boas condições de saúde, podem ser submetidos a cirurgia de implantes sem alterações no protocolo convencional, podendo ser suspenso o uso ou não de acordo com o clínico responsável, por 30 dias antes, até a completa cicatrização. Em casos de pacientes usuários de BFs por VO por mais de 3 anos, deve ser interrompido o tratamento com a medicação, de acordo com o clínico responsável, por 3 meses antes, até a completa cicatrização local (AAOMS, 2006; Fernández et al., 2009).

Em estudo realizado por Bell e Bell (2008), 42 pacientes (101 implantes) que faziam uso de BFs orais antes da cirurgia foram avaliados. A taxa de sucesso foi de 95%, comparável com a taxa de 96,5% dos 734 implantes instalados pelo mesmo autor em pacientes que não faziam uso da medicação um ano antes.

O manejo em implantodontia para pacientes usuários de BFs deve ser realizado com cautela. Os pacientes usuários da medicação por via IV correm um risco muito maior do que os que usam por via oral, por esse motivo deve-se evitar o tratamento com implantes dando preferência para terapias alternativas. Pacientes usuários de BFs por via oral em boas condições sistêmicas devem ser avaliados com ponderação (Fernández et al., 2009).

Pacientes que fazem uso de BFs por mais de três anos e concomitantemente usam corticoesteróides devem interromper o tratamento por 3 meses antes do procedimento cirúrgico, até a total cicatrização local, que ocorre cerca de 3 meses

após a cirurgia. É necessário termo de consentimento informado e esclarecido assinado pelo paciente previamente (Bortolini, 2009).

Segundo Chadha e Cols (2012), o tratamento com BFs não é contra-indicação absoluta para realização de implantes. Não existe consenso definido, porém é importante interromper o tratamento durante três a seis meses antes e após a cirurgia, desde que com a permissão do médico responsável e quando os riscos não superam os benefícios.

4. DISCUSSÃO

Segundo Ruggiero et al. (2004), A ONM ocorre pela incapacidade de resposta do tecido ósseo, que encontra-se hipovascularizado e hipodinâmico, à atividade de reparação e remodelação; sugerindo que a predileção pela cavidade oral se deve ao contato direto com a microbiota e o constante trauma regional.

Com o aumento da expectativa de vida, aumenta também o número de pacientes idosos com osteoporose e câncer. Assim, cada vez mais são indicadas terapias com uso de BFs. (Gridelli, 2007).

Para Bagán et al. (2005), o sucesso de implantes dentários pode ser afetado em pacientes com osteoporose, por ser uma doença caracterizada pela diminuição progressiva da massa óssea, e ter como uma das principais alternativas de tratamento o uso de BFs. Fatores de risco locais englobam todo e qualquer procedimento invasivo realizado na cavidade oral, desde exodontias até a instalação de implantes.

Para Vasconcellos (2004), existe a necessidade de uma maior e mais completa compreensão dos mecanismos pelos quais os BFs agem no potencial metastático e indução da apoptose, podendo ser necessário o uso de outras novas terapias seletivas.

O manejo de pacientes pode ser dificultado por reações adversas ao uso de medicações, por isso se faz necessário um amplo conhecimento dos efeitos de uso dessas drogas para serem feitas escolhas corretas de sua utilização. O atendimento a essas pessoas exige um trabalho multidisciplinar podendo acarretar em suspensão ou troca do medicamento, com uma boa avaliação risco-benefício. (Gegler et al., 2006).

Para Bagán et al. (2007), o tratamento de pacientes com ONM é um grande desafio para os profissionais envolvidos, devido às dificuldades encontradas, porém deve ser dada ênfase na prevenção.

Bamias et al. (2007) sugerem que pacientes usuários de BFs, com ou sem ONM, que necessitam de tratamento, devem ser orientados pelo CD. Deve ser confirmado o diagnóstico e na sequência do tratamento, evitados procedimentos invasivos.

Caso exista a necessidade de procedimentos dentários, os pacientes devem ser observados com cautela, de preferência previamente ao início do tratamento. Durante o tratamento, devem ser acompanhados e sua saúde oral monitorada regularmente. Diante de qualquer suspeita ou sintoma referente à mandíbula e maxila, deve ser feito exame radiográfico e se confirmado o diagnóstico de ONM, suspenda a terapia com BFs. (Carter et al., 2005; Melo et al., 2005).

Dimopoulos et al. (2006) enfatizam a forte relação que os fatores de risco têm com o desenvolvimento de ONM, e citam como os principais deles as exodontias, infecções bucais e a administração de BFs por via IV.

Segundo Valero et al. (2010), como não existe protocolo definitivo de tratamento da ONM, uma série de medidas preventivas devem ser adotadas para restaurar a saúde oral do paciente antes do início da terapia com BFs. Deve-se informar ao paciente da conveniência de revisões periódicas e instrução de saúde oral. Antes de qualquer procedimento cirúrgico, o uso de BFs deve ser interrompido o mais brevemente possível até a total cicatrização local. Em pacientes usuários de BFs por um período menor que 3 anos o risco de desenvolver ONM é mínimo, porém o paciente deve ser informado dos riscos. O uso de outras medicações imunossupressoras como esteróides, agentes anti-angiogênicos, ou a presença de doenças sistêmicas como diabetes melitus aumentam o risco. Pacientes tratados com BFs por mais de 3 anos têm risco aumentado, porém a maior parte dos casos encontrados na literatura foram de pacientes que faziam uso por mais de 10 anos. Antes de qualquer procedimento em pacientes em terapia com BFs, os autores mais consultados recomendam profilaxia antibiótica sistêmica e aplicação local de clorexidina 0,12% duas vezes ao dia por 15 dias. A possibilidade de interromper o uso depende da opinião do médico responsável e o risco-benefício deve ser avaliado. É importante realizar contagem de CTx previamente ao tratamento para auxiliar no planejamento, e todas as medidas preventivas devem ser tomadas para o

atendimento desses pacientes, sempre informando dos riscos e com assinatura de termo de consentimento.

5. CONCLUSÃO

Considerando o exposto neste trabalho, conclui-se que o uso de BFs interfere no processo de reabsorção óssea, inibindo a capacidade dos osteoclastos, alterando o mecanismo de remodelação e neoformação óssea. Estas alterações influenciam diretamente na integração de implantes, devendo o profissional agir com cautela e necessitando de adequado planejamento. Dos tipos de BFs existentes, os que oferecem maior risco de desenvolvimento de ONM são os de administração IV, contra-indicando a instalação de implantes nesses pacientes. O paciente que será submetido à procedimentos cirúrgicos deve ser informado dos riscos e orientado do rígido controle e manutenção de higiene.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. J Am Dent Assoc, v. 137, p. 1144-50, 2006.
2. Almazrooa SA & Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw - A review. <http://jada.ada.org> JADA vol. 140 Jul., 2009.
3. Ashcroft, J.A.; Davies, F.E.; Morgan, G.J. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. Lancet Oncol, v. 4, p. 284-92, 2003.
4. Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors. Journal of Clinical Oncology vol. 24 (6), feb. 2006.
5. Bagán J, Blade J, Cozar JM et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonate. Med Oral Patol Oral Cir Bucal vol. 12, 336-40, 2007.
6. Bagán, J. V. et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. Journal of Oral Pathology & Medicine, Copenhagen, v. 34, n. 2, p. 120-123, Feb. 2005.
7. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. Journal of Clinical Oncology vol. 23 (4), 8580-87, 2007.

8. Barni S, Mandala M, Cazzaniga M, et al. Bisphosphonates and metastatic bone disease. *Annals of Oncology* vol.17 (2), 91–95, 2006.
9. Bell BM, Bell RE. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;(66):1022-4.
10. Bortolini MP. Bisfosfonatos na Odontologia. [Tese]. Curitiba: Universidade Tuiuti do Paraná, 2009.
11. Brown, J.J., Ramalingan, L., Zacharin, M.R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin Endocrinol.*, v. 68, n. 6, p. 863-7, 2008.
12. Carter, G.; Goss, A. N.; Doecke, C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *The Medical Journal of Australia*, Sidney, v. 182, n. 8, p. 413-415, Apr. 2005.
13. Carvalho A, Mendes RA, Carvalho D, et al. Osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. *Acta Med Port* vol. 2, 505-510, 2008.
14. Chadha GK, Ahmadieh A, Kumar SK, Sedghizadeh PP. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol* 2012.
15. Consolaro A & Consolaro MF M-O. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial* vol. 13 (4), 19-25, jul./ago., 2008.
16. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of Bisphosphonates. *Bone*.2011;(49):42-9.

17.Dannemann, C., Grätz, K.W., Riener, M.O., Zwahlen, R.A. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone.*, v. 40, n. 4, p. 828-34, 2007.

18.Devogelaer JP. Clinical use of bisphosphonates. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 8: 384-91.

19.Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica The Hematology Journal* vol. 91 (7), 968-71, 2006.

20.Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery system of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;(42):175-95.

21.Felgueiras, J.C. Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares. Universidade de João Pessoa, Porto, 2008.

22.Fernandes C, Leite RS, Lanças FM . Bisfosfonatos: Síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quím Nova.* 2005; (28):274-80.

23.Fernández AJF, Martínez JB, Diago MP, Bagán JV. Bisphosphonates and dental implants: Current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Jul vol. 1 (14), 355-60, 2009.

24.Ferreira Junior CD, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. *R. Periodontia* vol. 17 (4), 2007.

25.Fleisch, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews*, Baltimore, v. 19, n. 1, p. 80-100, Fev. 1998.

26. Fresco RE, Fernández NP, Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaw: review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* vol. 11, 456-461, 2006.
27. Gegler A, Cherubim K, Figueiredo MAZ, et al. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. *Revista Brasileira de Cancerologia* vol. 52 (1), 25-31, 2006.
28. Gelazius R, Poskevicius L, Sakavicius D, Grimuta V, Juodzbaly G. Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review *J Oral Maxillofac Res* 2018
29. Gnant MFX, Mlineritsch B, Ebengreuth GL, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian breast and colorectal cancer study group. *Journal of clinical oncology* vol. 25, 820-828, 2007
30. Graham R, Russel RG, Smit R. Diphosphonates experimental and clinical aspects. *The Journal of Bone and Joint Surgery* vol. 55 B (1), feb., 1973.
31. Green J, Czanner G, Reeves G. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* vol. 341, 2010.
32. Gridelli C. The Use of Bisphosphonates in Elderly Cancer Patients. www.TheOncologist.com *The Oncologist* vol. 12, 62–71, 2007 .
33. Lam, D.K.; Sandor, G.K.; Holmes, H.I.; Evans, A.W.; Clokie, C.M. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc.* v. 73, n. 5, p. 417-22, 2007.

- 34.Lopes, I.; Zenha, H.; Costa, H.; Barroso, J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos - Uma Patologia Secundária Grave. *Arquimed*, 23(5):181-5, 2009.
- 35.Luize DS, Marakawa AC, Bosco AF, Nagata MJH, Bonfante S. A influência da osteoporose na implantodontia. *Arq Odont*. 2005; (41):105-92.
- 36.Mariotti A. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the jaws. *J Dent Edu* 2008; 139: 919-29.
- 37.Markiewicz MR, Margarone JE, Campbell JN, et al. Bisphosphonate - associated osteonecrosis of the jaw. A review of recurrent knowledge. *Journal of American Dental Association* vol. 136, 1669-74, 2005.
- 38.Martins, M.A.T. Estudo retrospectivo de osteonecrose dos maxilares associado ao uso dos bifosfonatos em pacientes oncológicos: fatores de risco, aspectos clínicos, imagenológicos e terapêuticos. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia. São Paulo, 2009.
- 39.Marx, R.E.; Cillo, J.E.; Ulloa, J.J. *Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment*. Publishing Co, 2007.
- 40.Marx, R.E.; Fortin, M.; Broumand, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofacial Surgery*, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, 2005.
- 41.Marx, R.E. *Oral and Intravenous biphosphonates-induced osteonecrosis of the jaws*. Quintessence Publising Co, 2007.

- 42.Marx R. E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac. Surg.*v.61, n. 9, p. 1115-7, 2003.
- 43.Meohas W, Probstner D, Vasconcellos RAT, et al. Metástase óssea: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* vol. 51 (1), 43-47, 2005.
- 44.Merigo E, Manfredi M, Meleti M et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 77; 109-117, 2006.
- 45.Migliorati, C.; Casiglia, J., Epstein, J.; Jacobsein, P.; Siegl, M. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: Na American Academy of Oral Medicine Position Paper. *J Am Dent Assoc.*, 136, pp. 1658-1668, 2005.
- 46.Migliorati, C.; Schubert, M.M.; Peterson, D.E.; Seneda, L.M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*, v. 104, n. 1, p. 83-93, 2005.
- 47.Nase, J. B.; Susuki, J. B. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *Journal of American Dental Association*, Chicago, v. 137, n. 8, p. 1115-1119, Ago. 2006.
- 48.Papapoulos SE. Bisphosphonates: how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(5):831-47.
- 49.Pazianas M , Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. *Bone.* 2011;(49):103-10.
- 50.Pelaz A, et al. Epidemiología, farmacología y caracterización clínica de la osteonecrosis de los maxilares. Un estudio retrospectivo de 70 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2014.

51. Pereira FA, Pereira JC, Preira CAA et al. Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço vol. 38 (4), 283 - 286, out/nov/dez., 2009.
52. Purcell PM & Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. MJA vol. 182 (8), 417-18, 2005.
53. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. Braz J Otorhinolaryngol. 2017.
54. Rincón IH, Rodríguez IZ, Tambay MC et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. Med Oral Patol Oral Cir Bucal vol. 12, 267-71, 2007.
55. Rodan, G.A.; Fleisch, H.A. Bisphosphonates: mechanisms of action. J Clin Invest., 97(12):2692-6, 1996.
56. Rodd C. Bisphosphonates in dialysis and transplantation patients: efficacy and safety issues. Peritoneal Dialysis International vol. 21 (3), 2001.
57. Rogers, M. J. et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer, Nova Iorque, v. 88, n. 12 supl, p. 2961-2978, Jun 2000.
58. Ruggiero, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Philadelphia, v. 62, n. 5, p. 527-534, Mai 2004.
59. Ruggiero, S.L.; Fantasia, J.; Carlson, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., v. 102, n. 4, p. 433-41, 2006.

60. Russell R, Graham G. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*. 2011;(49): 2–19.
61. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A et al. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. Vol. 66(4), 767-75, 2008.
62. Silva ECC, Terreri MTRA, Castro TCM et al. Linhas escleróticas metafisárias em crianças e adolescentes em uso de alendronato. *Rev Bras Reumatol* vol. 50 (3), 283-90, 2010.
63. Sousa FRN & Jardim Junior EG. Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos. *Pesq. Bras. Odontoped. Clin Integr* vol. 3 (8), 375-380, 2008.
64. Valero AM, Garcia JCF, Catalá JC, Rueda, CL. Implant Treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010Jan1;15(1):52-7
65. Vargas, D.M.; Audí, L.; Carrascosa, A. Peptídeos derivados do colágeno: novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. *Rev Ass Med Brasil* 1997; 43(4): 367-70
66. Vasconcellos DV, Duarte MEL, Maia RC. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Revista Brasileira de Cancerologia* vol. 50 (1), 45-54, 2004.
67. Woo SB, Hellstein J, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Annals of international medicine* vol. 144 (10), 753-761, 2006.