

**FACSETE – FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS
GRUPO CIODONTO**

HÉLIO DOS SANTOS FILHO

**FALHAS NA IMPLANTODONTIA: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO
DE CASO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADO AO
USO DE BIFOSFONATOS**

**ARAÇATUBA
2017**

HÉLIO DOS SANTOS FILHO

**FALHAS NA IMPLANTODONTIA: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO
DE CASO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADO AO
USO DE BIFOSFONATOS**

**Monografia apresentada ao curso de
Especialização Lato Sensu da
FACSETE - Faculdade de Tecnologia
de Sete Lagoas – Grupo CIODONTO,
como requisito parcial para conclusão
do Curso de Especialização em
Implantodontia.**

Orientador: Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Junior

**Araçatuba
2017**

Santos-Filho, Hélio.

Falhas na implantodontia: Revisão de literatura e relato de caso de osteonecrose dos maxilares relacionado ao uso de bifosfonatos -2017.42f.; il.;

Orientador: Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior

Monografia (especialização) – Faculdade de Sete Lagoas (FACSETE),
2017

1. Osteonecrose dos maxilares
2. Bisfosfonatos
3. Implantodontia

FACETE-FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS

Monografia intitulada “Falhas na implantodontia: Revisão de literatura e relato de caso de osteonecrose dos maxilares relacionado ao uso de bifosfonatos” de autoria do aluno Hélio dos Santos Filho, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Junior (FOA-UNESP)

Prof. Dr. Leonardo Perez Faverani (FOA-UNESP)

Araçatuba

DEDICATÓRIA

A Deus ,
por dirigir meus passos e ter tornado tudo possível. Sou infinitamente grato pelas pessoas que o senhor colocou no meu caminho e pelas experiências boas e ruins as quais foram fundamentais no aprendizado. Obrigado pelas oportunidades de exercitar a humildade, fé e dignidade.

Ao meu pai Hélio dos Santos e minha mãe Irene Francisco de Lima Santos (in memoriam),
por mais esta etapa concluída. Pelo amor, paciência, carinho e dedicação de uma vida. Tudo que sou, devo a vocês. Obrigado.

A minha esposa Sirlene Alves Domingos,
por me acompanhar nesse longo caminho. Seu apoio nesse planejamento durante anos foi imprescindível. Cresço ao seu lado a cada dia. Agradeço a Deus por ter me dado você e os nossos filhos João Vítor Alves da Silva e Francisco Alves Lima e Santos

A minha irmã Franciane,
que apesar da distância sempre esteve ao meu lado. Saiba que me espelho na sua dignidade. Tenho orgulho de ser seu irmão.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao professor Idelmo Rangel Garcia Junior,
Pela paciência, sabedoria e tranquilidade com que conduziu este curso de especialização. Encerro meus trabalhos aqui em Araçatuba por hora, mas espero sempre poder contar com o senhor e com a sua experiência.

Ao professor José Cláudio Masson,
Por ser esse exemplo de profissional que ama o que faz e transmite isso para todos a sua volta. Agradeço toda paciência e ensinamentos.

Ao professor Leonardo Faverani
Por ser tão adorável, paciente, amigo, humilde. Um ser humano diferenciado ao qual todos querem estar por perto. Um verdadeiro exemplo a ser seguido. Obrigado por ser quem és, e por nos ensinar a sermos pessoas melhores sempre.

A minha amiga Ana Claudia Presutto,
Pela confiança, respeito e parceria durante todo o curso de especialização. Aprendi muito com você nestes dois anos de dupla na clínica. Obrigado pelos ensinamentos e convivência adorável. Você é uma pessoa muito abençoada.

A todos os colegas do Curso de especialização em Implantodontia, agradeço a convivência amigável e peço a Deus que guie os passos de cada um de vocês, sempre rumo ao sucesso.

EPÍGRAFE

”Conhecimento não é aquilo que você sabe, mas o que você faz com aquilo que você sabe.”

Aldous Huxley

Resumo

O uso de bifosfonatos orais, como o Alendronato, para o tratamento e prevenção de osteoporose tornou-se uma prática cada vez mais comum entre os médicos. No entanto, sabe-se que o uso crônico destes medicamentos associado a um procedimento cirúrgico realizado na cavidade bucal, como instalação de implantes dentários ou simples exodontias, pode levar ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos que é uma condição na qual não há reparação tecidual após 8 semanas associado à exposição óssea e dor, decorrente de algum procedimento cirúrgico realizado na cavidade bucal. Sendo assim, o objetivo deste estudo é relatar um caso clínico de paciente, gênero feminino, 58 anos de idade, submetida à instalação de 4 implantes dentários mandibulares para suportar uma prótese de Branemark. Após cinco anos da instalação dos implantes, a paciente passou por exames relacionados a sua condição óssea e foi diagnosticada com osteopenia, sendo estipulado o tratamento com reposição hormonal com Cálcio de ostras 500 mg e Alendronato de sódio 70 mg. Dois anos após o início do tratamento a paciente observou fratura da prótese dentária procurando atendimento odontológico. Ao exame clínico, notou-se fratura de parte da prótese, mau hálito e presença de discreta exposição óssea. Ao exame de imagem, observou-se perda óssea severa na região periimplantar, sem presença de sequestro ósseo. Através da atualização da história médica, foi descoberto o uso de Alendronato de sódio 70 mg pela paciente há dois. Através do compilado de informações, chegou-se ao diagnóstico de osteonecrose dos maxilares relacionado ao uso de bifosfonatos. O tratamento proposto consistiu em realizar a remoção dos implantes mandibulares perdidos seguido de aplicação tópica de PVPI 10% na região da lesão, prescrição de bochechos com Digluconato de Clorexidina

(0,12%) e antibioticoterapia com Clindamicina 300mg de 8/8 horas durante 10 dias. Após 14 dias observou-se reparo cicatricial satisfatório sem presença de exposição óssea. Dois anos após o fim do tratamento, foi realizada a reabilitação da paciente com a manutenção de dois implantes dentários suportados por uma prótese do tipo *overdenture*. Dessa forma, podemos concluir que o risco de osteonecrose dos maxilares é bastante significativo em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, devendo-se ter bastante precaução na reabilitação desses pacientes.

Palavras-chave: osteonecrose do maxilar; bisfosfonatos; implantodontia

Abstract

The use of oral bisphosphonates, as alendronate, for treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis has become a practice increasingly common among the doctors. However, it is known that the chronic use of these drugs associated with an oral surgical procedure, as placement of dental implants or simple tooth extractions may developing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, which is a condition that there is no wound healing after eight weeks with bone exposure and pain, due from some oral surgical procedure. Thus, the aim of this study is report a case of a 58-years-old female patient, subjected to placement of four mandible implants to support a branemark prosthesis. After five years of surgery, the patient was subjected to exams related to bone condition and was diagnosed with osteopenia. It was started the treatment with hormonal replacement therapy with oyster calcium 500 mg and sodium alendronate 70mg. After two years started treatment, the patient noted a prosthesis fracture and searched for dentistry assistance. To the clinical exam, it was observed a prosthesis fracture, halitosis and bone exposure. The imaging exam, it was observed a severe periimplant bone loss without bone sequestrum. The medical history was updated and the patient reported the use of sodium alendronate 70mg about two years. The complied of information leading to the diagnosis of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. The treatment consisted in perform the condemned implants removing following the use of topic PVPI 10% in the lesion region, prescription of chlorhexidine digluconate (0,12%) mouthrinses and antibiotic therapy with Clindamycin 300 mg, 8/8 hours about ten days. After fourteen days, it was observed a satisfied wound healing without bone exposure. After two years the end of treatment it was performed the maintenance of two implants to support a overdenture prosthesis. Thus, it is possible conclude that the risk of development osteonecrosis of the jaw in patients that use bisphosphonates is too significative and must be treated with very precaution.

Key words: Osteonecrosis of the jaw; bisphosphonates; implantology

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	04
3. OBJETIVO.....	10
4. RELATO DE CASO.....	12
5. DISCUSSÃO.....	17
6. CONCLUSÃO.....	22
7. REFERÊNCIAS.....	24

Cada vez mais tem sido relatado na literatura casos de falhas na instalação de implantes dentários que podem ocorrer por diversos motivos e em diferentes tempos, sendo classificadas em recentes ou tardias e de acordo com sua etiologia (Esposito *et al.*, 1998; Quirynen *et al.*, 2002; Van Steenberghe *et al.*, 2002).

Alguns artigos mostram que pacientes que apresentam diabetes, osteoporose, submetidos à terapia com esteróides, quimioterapia e radioterapia na região de cabeça e pescoço estão contraindicados para a reabilitação com implantes osseointegráveis (Matukas, 1988; Oikarinen *et al.*, 1995; Fugazzotto, 1997; Blanchaert, 1998). Em contrapartida outros autores acreditam que as falhas na instalação de implantes estão mais relacionadas às deficiências na quantidade e qualidade óssea, bem como, na aplicação da técnica cirúrgica (Sager e Theis, 1990; Steiner e Ramp, 1990; Smith *et al.*, 1992; Steiner *et al.*, 1995; Cuenin *et al.*, 1997; McDonald *et al.*, 1998).

Os bifosfonatos (BF's) representam uma classe de medicamentos inibidores da atividade osteoclástica e são considerados primeira opção no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, tais como, osteoporose, doença de Paget, além de tumores malignos, como mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e metástases ósseas (Migliorati, 2003; Migliorati, C. A. *et al.*, 2005; Madrid e Sanz, 2009). O alendronato é o BF mais indicado para o tratamento de osteoporose pós menopaúsica e aprovado pela *food and drug administration* (FDA) sendo indiscutível sua redução nas fraturas vertebrais e de ossos longos (Black *et al.*, 2006; Schwartz *et al.*, 2010)

Apesar dos benefícios dos BF's no tratamento de distúrbios esqueléticos, em 2003, Marx e Ruggiero (2004) descreveram os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos (OMAB) que se apresenta clinicamente como uma área de exposição óssea com presença de necrose e secreção purulenta que não sofre reparação com mais de 8 semanas em pacientes que fazem uso prévio ou atual de bifosfonatos sem história prévia de radioterapia na região de cabeça e pescoço (Marx, 2003; Ruggiero *et al.*, 2004; Ruggiero *et al.*, 2009). A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS, 2014) descreveram

que a osteonecrose dos maxilares pode ocorrer também através do uso de outros medicamentos antirreabsortivos que não os BF's, mudando a nomenclatura da doença para Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM). (Ruggiero *et al.*, 2014)

O aparecimento da OMAB está mais comumente associado à pacientes que fazem uso de ácido zoledrônico, administrado via intravenosa, para o tratamento de tumores e metástases ósseas (Ruggiero, 2007). No entanto pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais, como o alendronato, amplamente prescrito para a prevenção e tratamento de osteoporose, também estão propensos para o desenvolvimento da doença, ainda que em menor proporção, recentes estudos indicam que seu aparecimento é maior do que se pensava anteriormente (Otto *et al.*, 2011). Apesar de o aparecimento espontâneo da OMAB ter sido relatado, a realização de procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal, especialmente exodontias e instalação de implantes dentários, associados ao uso do medicamento, são fatores potenciais para que ocorra a condição (Yarom *et al.*, 2007).

Revisão da Literatura

Tratamento da osteoporose

A osteoporose é responsável por causar resultados devastadores no tecido ósseo elevando o risco de fraturas, constituindo uma problemática importante de saúde pública. Mulheres e homens com mais de 50 anos representam, respectivamente, 50% e 20% da população caucasiana que irá apresentar alguma fratura devido à fragilidade óssea, ao longo da vida (Sambrook e Cooper, 2006). Os custos anuais com as fraturas decorrentes de osteoporose se aproximam de 20 bilhões de dólares nos EUA e 30 bilhões de dólares na União Europeia (Cummings e Melton, 2002). Na última década os bifosfonatos passaram a ser amplamente utilizados no tratamento da osteoporose. Estudos clínicos evidenciaram que esses medicamentos são extremamente eficazes na redução de fraturas vertebrais (40-50%) e não vertebrais (20-40%), inclusive fraturas de costela (Cranney *et al.*, 2002; Black *et al.*, 2006; Close *et al.*, 2006). Por este motivo, os bifosfonatos orais são os mais comumente prescritos em todo o mundo (Close *et al.*, 2006).

Farmacologia dos bifosfonatos

Os bifosfonatos (BF's) são análogos do pirofosfato inorgânico apresentando substituição de um átomo de carbono por um de oxigênio. É sabido, no entanto, que os pirofosfatos são reguladores naturais e fisiológicos do remodelamento ósseo, porém, quando ingeridos via oral sofrem degradação no trato gastrointestinal, tornando-se incapazes de inibir a calcificação óssea (Rodan e Fleisch, 1996). Sendo assim, esses medicamentos detêm alta afinidade pelos tecidos mineralizados e atuam nos sítios em que ocorre o remodelamento ósseo (Rodan e Fleisch, 1996). Os BF's podem ser administrados via oral ou intravenosa, sendo 50% da droga absorvida pelo tecido ósseo e o restante excretado pelos rins (Dannemann *et al.*, 2007).

Observou-se, então, que essas drogas eram capazes de suprimir a reabsorção óssea sendo muito bem empregadas, em tratamentos de osteogênese imperfeita, osteoporose, displasia fibrosa, doença de paget, bem como em tumores metástases ósseas (Ruggiero *et al.*, 2004; Dannemann *et al.*, 2007). Além dessa característica, os BF's também proporcionavam redução da dor e aparecimento de lesões e fraturas ósseas, aumentando,

significativamente, a qualidade de vida dos pacientes (Kos *et al.*, 2004; Pastor-Zuazaga *et al.*, 2006).

O mecanismo de ação dos BF's baseia-se na inibição da diferenciação celular das células precursoras dos osteoclastos, inibição destas células em plena atividade, bem como, na indução a apoptose. Além disso, a droga atua reduzindo as projeções citoplasmáticas responsáveis pela degradação da matriz orgânica do tecido ósseo (12,13). Outra característica de bastante importância dos BF's é sua capacidade antiangiogênica, reduzindo o número de vasos sanguíneos e a resposta endotelial aos hormônios angiogênicos (Sato *et al.*, 1991; Sahni *et al.*, 1993; Ruggiero *et al.*, 2004). Dentre os BF's mais utilizados, destaca-se o alendronato (10mg), administrado via oral e amplamente prescrito para o tratamento de osteoporose, eficaz no aumento da densidade óssea e diminuição de fraturas patológicas. Já entre os BF's administrados via intravenosa, destacam-se o pamidronato (90mg), de segunda geração, e o zoledronato (4mg) de terceira geração mais utilizado no tratamento de tumores e metástases ósseas (Merigo *et al.*, 2005; Olson *et al.*, 2005; Graziani *et al.*, 2006).

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB)

Apesar de os BF's serem extremamente benéficos no tratamento das desordens esqueléticas, o uso a longo prazo deste medicamento pode levar ao desenvolvimento de um importante efeito colateral chamado osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB) (Marx, 2003; Ruggiero *et al.*, 2004; Ruggiero e Drew, 2007). Diversos casos estão sendo descritos, desde 2003 associando o uso de bifosfonatos e o aparecimento de áreas de necrose óssea na região dos maxilares (Greenberg, 2004; Ruggiero *et al.*, 2004; Gibbs *et al.*, 2005; Marx *et al.*, 2005; Melo e Obeid, 2005; Migliorati, C. A. *et al.*, 2005; Purcell e Boyd, 2005; Vannucchi *et al.*, 2005; Bilezikian, 2006; Van Poznak, 2006).

Fisiopatologia da OMAB

A patogênese da OMAB ainda é incerta, no entanto muitas propostas têm sido descritas. A maior parte dos autores acredita que se trata do desequilíbrio no remodelamento fisiológico dos ossos maxilares ou reparo

alveolar. A supressão excessiva dos osteoclastos prejudica o turnover ósseo de modo que os microtraumas causados ao longo da vida, bem como injúrias no tecido ósseo decorrentes de exodontias ou instalação de implantes, impedem que haja reparação tecidual, resultando em necrose óssea (Ruggiero, 2007).

Santini e colaboradores relatam que alguns bifosfonatos, como o ácido zoledrônico, podem apresentar efeitos antiangiogênicos através da diminuição dos níveis do fator de crescimento endotelial na circulação (Santini *et al.*, 2002; Wood *et al.*, 2002), levando à diminuição do suprimento sanguíneo para o tecido ósseo local, contribuindo para o aparecimento de áreas isquêmicas, observadas nos pacientes afetados. Para Ruggiero (2007), a combinação de todos esses fatores pode desencadear o aparecimento da OMAB. O autor ainda afirma que sua predileção pelos ossos maxilares em relação a outras regiões do esqueleto humano pode ser devido ao fato de que os BF's são depositados em regiões de intenso remodelamento ósseo, como a região craniofacial. No entanto, sabe-se que é necessária a realização de mais estudos que validem todas as suposições que existem em torno da patogênese da OMAB (Ruggiero e Drew, 2007).

Diversos estudos clínicos retrospectivos evidenciaram que o desenvolvimento da OMAB pode estar ligado a fatores de risco, tais como, traumas dento-alveolares, duração do tratamento com BF's e o tipo de BF administrado (Migliorati, Cesar A. *et al.*, 2005; Badros *et al.*, 2006; Woo *et al.*, 2006; Cafro *et al.*, 2008). De acordo com os relatos clínicos publicados até o momento, o trauma dento-alveolar recente parece ser o fator de risco mais prevalente para o surgimento da OMAB (Marx *et al.*, 2005; Badros *et al.*, 2006). Outros fatores, como doença periodontal, abscessos dentários, uso crônico de esteróides parecem elevar o risco de incidência da OMAB (Ruggiero, 2007). Devido ao fato de a potência da droga influenciar na incidência da doença, os BF's intravenosos, como o Pamidronato e, especialmente, o ácido zoledrônico, apresentam maior incidência do quadro quando comparados aos BF's orais. No entanto, o número de casos de OMAB associado ao uso de BF's orais tem sido cada vez maior tornando-se também, motivo de preocupação. (Ruggiero *et al.*, 2004; Marx *et al.*, 2005; Mavrokokki *et al.*, 2007).

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) salienta que a OMAB pode ocorrer em ambos os sexos, no entanto há predileção pelo gênero feminino, já que o uso de BF's é amplamente indicado no tratamento de doenças como câncer de mama e osteoporose que acometem predominantemente mulheres. O desenvolvimento de OMAB em pacientes que fazem uso de BF's orais para o tratamento de osteoporose ocorre depois de longa exposição do paciente ao medicamento (geralmente mais de 3 anos), ou na terapia concomitante com esteroides (Ruggiero, 2007).

Em 2005, a FDA posicionou-se frente ao crescimento no número de casos de OMAB através de uma nota, alertando para o risco no uso de todos os bifosfonatos, provocando mudanças na prática clínica de prescrição desta classe de medicamentos, já que as benesses da droga na prevenção de fraturas osteoporóticas eram cada vez mais observadas (Odvina *et al.*, 2005; Black *et al.*, 2006). Passou-se a pensar, então, na importância de se realizar a interrupção do medicamento (*drug holiday*) durante o tratamento no caso dos BF's orais. O protocolo de tratamento para pacientes oncológicos que recebem ácido zoledrônico também foi alterado, diminuindo o tempo de exposição do medicamento, minimizando o risco de desenvolvimento da OMAB (Lacy *et al.*, 2006).

Tratamento da OMAB

Uma vez que a condição é instalada, torna-se um grande desafio estabelecer o protocolo de tratamento para sua erradicação. Ruggiero em 2007 descreveu o manejo para a prevenção e tratamento da OMAB, traçando 3 cenários clínicos distintos: 1 – pacientes que estão iniciando o tratamento com BF's; 2 – pacientes que fazem uso de BF mas que não apresentam OMAB; 3 – pacientes que são portadores de OMAB. Para pacientes com o primeiro perfil, não há nenhum procedimento específico, a não ser a orientação para manutenção da saúde bucal e acurado exame clínico no intuito de descobrir possíveis alterações que necessitem de tratamento cirúrgico. Pacientes que apresentem o perfil 2, está contra indicado a realização de cirurgias bucais, além da necessidade de reembasamento de próteses mucossuportadas. O paciente com o perfil 3 apresenta o plano de tratamento mais delicado, uma vez que já desenvolveu a condição patológica. Ruggiero

esquemmatizou o protocolo de tratamento para esses pacientes, baseado no estágio clínico da doença. O estágio 1 é caracterizado pela presença de osso exposto e necrótico sem sintomatologia de infecção. Neste estágio o tratamento é baseado na prescrição de bochechos antibacterianos e acompanhamento clínico a cada 3-4 meses, além de orientações ao paciente. O estágio clínico 2 da doença é caracterizado pela presença de osso exposto/necrótico com presença de infecção, evidenciada por dor e eritema na região. O tratamento para este estágio envolve a prescrição de bochechos antibacterianos e antimicrobianos, como clindamicina, penicilina, fluorquinolonas, metronidazol e controle da dor. Finalmente, o estágio 3 da doença é caracterizado por apresentar maior agressividade pois além de agrupar todas as características dos estágios anteriores, pode acompanhar fraturas patológicas, fístulas extra-orais e osteólise estendendo para a base mandibular. Nesses casos, o tratamento consiste em realizar os protocolos anteriores com o aditivo de que neste estágio é indicado realizar o debridamento e ressecção cirúrgica quando necessário, para controle da infecção e dor (Ruggiero e Drew, 2007).

Objetivo

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso de bifosfonatos e a ocorrência da osteonecrose dos maxilares e apresentar um caso clínico sobre esta condição.

Relato de Caso

Paciente do gênero feminino, caucasiana, 58 anos, em 2005 foi submetida à instalação de implantes osseointegráveis, sendo dois na maxila e cinco implantes mandibulares para suportar uma prótese protocolo de branemark. Após o período de osseointegração foi realizada a instalação da prótese protocolo inferior e a prótese *overdenture* superior, finalizando a reabilitação da paciente (Fig.1).

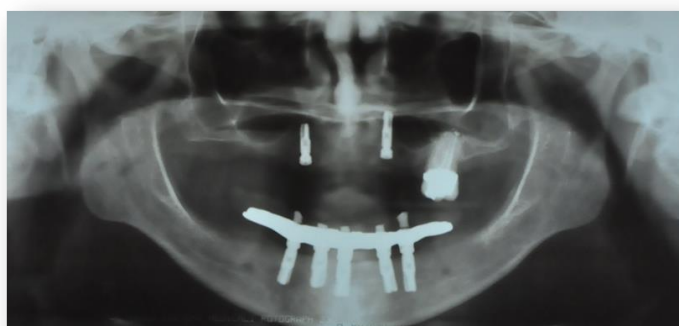


Fig. 1 – Radiografia panorâmica da primeira reabilitação com implantes osseointegráveis da paciente relatada (2005)

Após cinco anos da instalação dos implantes a paciente passou por exames periódicos sobre sua condição óssea. A densitometria óssea para a coluna lombar e fêmur proximal direito acusou osteopenia em ambas as regiões. A partir do diagnóstico a paciente foi submetida à terapia com alendronato de sódio 70 mg, reposição hormonal com Totelli e reposição com cálcio de ostra 500 mg para prevenção de osteoporose. Em 2012, sete anos após a instalação dos implantes, ao se alimentar, a paciente notou um barulho estranho, sensação dolorosa e fratura da prótese dentária. Foi encaminhada à equipe e ao exame clínico observou-se fratura da região distal esquerda da barra metálica inferior sendo ela removida imediatamente. Além disso, constatou-se a presença de mau hálito provindo da região dos implantes e discreta exposição óssea mandibular (Fig. 2).

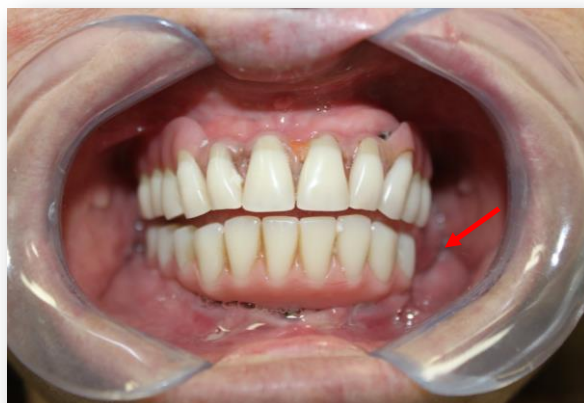


Fig. 2 – Imagem evidenciando a região fraturada da barra metálica e prótese sobre implante, em que ocorreu exposição de osso necrótico.

Foi solicitada nova radiografia panorâmica, evidenciando a presença de perda óssea severa na região periimplantar, no entanto sem presença de sequestro ósseo (Fig.3 A e B). A partir dessas características clínicas, foi questionado à paciente se ela estava fazendo uso de algum medicamento novo, não relatado previamente. A paciente informou que há dois anos foi diagnosticada com osteopenia e iniciou terapia medicamentosa com reposição de cálcio e alendronato de sódio. Diante desta informação em mão e atrelado às características clínicas, fechou-se o diagnóstico de OMAB.

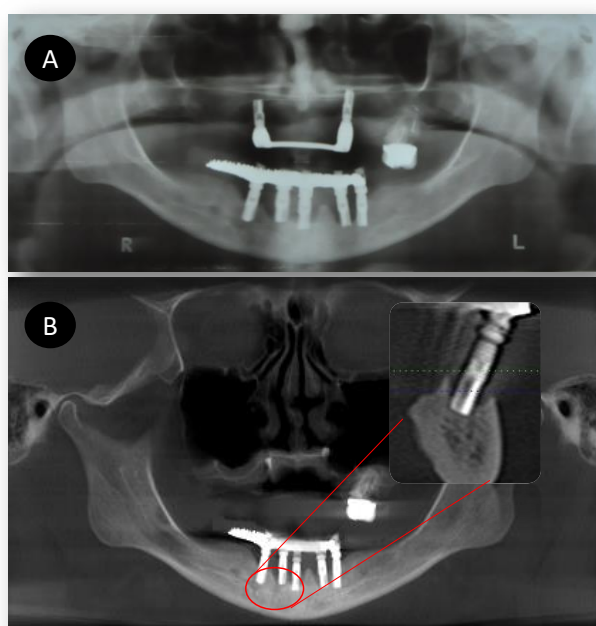


Fig. 3. (A) Radiografia panorâmica evidenciando a presença de osteólise periimplantar denotando perda dos implantes. (B) Tomografia computadorizada de mandíbula com aproximação comprovando a osteólise periimplantar devido a presença de osteonecrose.

O tratamento consistiu em fazer, primeiramente, a remoção dos implantes. No momento da remoção é possível observar que a prótese cimentada e os implantes estavam unidos como um bloco apresentando bridas de osso necrótico em torno do implante, devido à extensa perda óssea periimplantar (Fig. 4A e B).

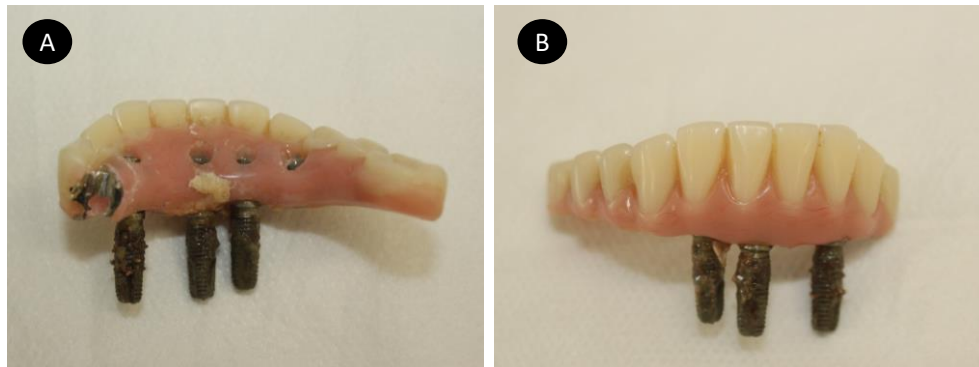


Fig. 4. (A e B) Momento em que foi retirado a prótese sobre implante da paciente em que os elementos foram removidos unidos devido à grande perda óssea periimplantar, além da presença de osso necrótico na superfície dos implantes.

A partir desse momento, estabeleceu-se o plano de tratamento para a resolução da osteonecrose. Uma vez que a paciente não apresentava sinais clínicos de infecção nem osteólise excessiva, se enquadrando no estágio 1 de Ruggiero (Ruggiero, 2007), optou-se, inicialmente, pelo tratamento conservador. Foi estabelecido, então, deixar o sítio da lesão aberto e aplicar PVPI tópico à 10% na região através de uma gaze estéril. Associado a isso, foi

prescrito bochechos com clorexidina a 0,12% três vezes ao dia e Clindamicina 300mg, via oral, de 8/8 horas, durante 10 dias. Após sete dias de tratamento observou-se melhora no aspecto cicatricial e como conduta realizou-se a sutura do sítio previamente aberto mantendo o antibiótico e bochechos até o fim da terapia. Após 14 dias notou-se bom aspecto cicatricial da sutura, sem presença de deiscência ou exposição óssea. Foi realizado acompanhamento periódico com a paciente para observar possíveis recidivas da lesão e realizou-se a reabilitação com prótese mucossuportada, superior e inferior adaptada de modo que não causasse traumas na região que poderiam levar à nova exposição óssea e infecção da região. Após o desenvolvimento da OMAB entramos em contato com o médico responsável pelo tratamento para discutir sobre a necessidade de continuar a terapia com o Alendronato. Por ter sido prescrito apenas para prevenção, foi suspenso o uso da droga pelo médico e dois anos após a resolução da OMAB optamos por reabilitar a paciente nos 2 implantes maxilares e 2 mandibulares que conseguimos manter, suportados por próteses overdenture, devido à queixas sobre o uso de próteses mucossuportadas (Fig. 5). Obtendo dessa forma êxito no tratamento da OMAB e satisfação da paciente com as novas próteses instaladas.

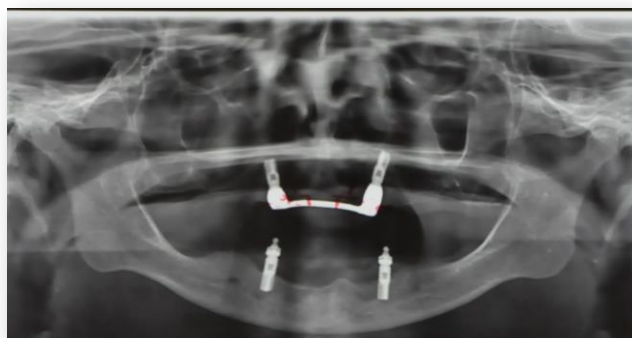


Fig. 5 – Radiografia panorâmica de 2014 mostrando a reabilitação final da paciente com implantes dentários suportados por prótese *overdenture* dois anos após a interrupção da terapia com alendronato de sódio e resolução da OMAB.

Discussão

Os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de OMAB são, sabidamente, a realização de procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal. Além disso, a maioria dos casos de OMAB associados à instalação de implantes dentários envolvem pacientes que são submetidos à terapia com o bifosfonato nitrogenado ácido zoledrônico, para o tratamento e metástases ósseas e mieloma múltiplo (Ruggiero *et al.*, 2004; Marx *et al.*, 2005; Bedogni *et al.*, 2008). Dessa forma, este tipo de cirurgia está absolutamente contraindicada em pacientes que fazem uso de ácido zoledrônico (Khan *et al.*, 2008; Ruggiero *et al.*, 2009).

A correlação da OMAB em pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais e submetidos à instalação de implantes dentários tem sido pouco descrita e demonstra ser bem inferior à quantidade de casos relacionados à terapia com ácido zoledrônico (0.01%-0.04% vs 0.7%-12%) (Mavrokokki *et al.*, 2007; Hoff *et al.*, 2008).

A diferença na incidência da OMAB entre os diferentes medicamentos utilizados pode ser explicada por alguns fatores como o tipo de bifosfonato, via de administração (oral ou intravenosa), duração do tratamento e dose acumulativa (Assael, 2009). Além disso, a potência dos BF's orais é bastante inferior aos intravenosos, sendo um fator indicativo da menor incidência de OMAB nesse primeiro grupo.

No entanto, apesar dos dados indicando a menor incidência de OMAB em pacientes submetidos à terapia com alendronato, não é correto afirmar que essa condição patológica não ocorre nesse grupo de pacientes, uma vez que diversos estudos têm demonstrado perdas e falhas na instalação de implantes dentários associado ao uso de Alendronato (Bedogni *et al.*, 2008; Lazarovici *et al.*, 2010; Jacobsen *et al.*, 2013; López-Cedrún *et al.*, 2013). Em uma série de casos, Lopez-Cedrun e colaboradores (2013) avaliaram 9 pacientes com OMAB associado à instalação de implantes dentários e observaram que o Alendronato foi o medicamento mais frequente (López-Cedrún *et al.*, 2013). Esse dado pode ser confirmado, também, por outros estudos clínicos (Lazarovici *et al.*, 2010; Kwon *et al.*, 2014). Os mesmos autores evidenciaram, ainda, que, de 101 pacientes que apresentaram OMAB, 59% fazia uso de BF intravenoso, no entanto, 41% eram submetidos à terapia com BF oral, não denotando diferença significativa. Portanto, é possível observar que apesar da

menor potência, o alendronato apresenta ser importante fator de risco para o desenvolvimento de OMAB (Lazarovici *et al.*, 2010).

Além disso, em estudo experimental desenvolvido por Ramalho-Ferreira e colaboradores (2015) é comprovado através da análise por microscopia confocal de dinâmica óssea (fluorocromos) que, apesar do efeito antirreabsortivo do alendronato, o medicamento suprime o *turnover* ósseo de forma tão intensa que, à longo prazo, não há mais presença de renovação óssea restando apenas osso velho na região periimplantar (Ramalho-Ferreira *et al.*, 2015).

Nosso estudo relata um caso incomum de OMAB na qual a paciente procurou a reabilitação com implantes dentários sem apresentar qualquer contraindicação para tal. No entanto, 5 anos após o procedimento cirúrgico foi diagnosticada com osteopenia sendo submetida à terapia com alendronato de sódio como prevenção para osteoporose. Dois anos após o início da terapia medicamentosa, a paciente apresentou falha na osseointegração e perda dos implantes dentários mandibulares, além de perda óssea considerável na região periimplantar. É sabido que o desenvolvimento de OMAB é mais comum em casos em que a reabilitação com implantes dentários é realizada após um tempo do início da terapia com o bifosfonato, devido à impossibilidade do sucesso na osseointegração, uma vez que o remodelamento e o *turnover* ósseo estão suprimidos. Segundo os guidelines da AAOMS, em pacientes que fazem uso de BF oral por mais de três anos, quando suspenso o uso do medicamento três meses antes e após a realização de procedimento cirúrgico oral, há redução do risco de desenvolvimento de OMAB (Ruggiero *et al.*, 2009). Bone *et al.*, 2004 sugerem que a suspensão do BF oral tende a normalizar a função osteoclástica e o *turnover* ósseo em 3 meses, elevando os marcadores para o remodelamento ósseo total (Bone *et al.*, 2004). No entanto essa premissa não é totalmente verdadeira para os ossos maxilares, sendo bastante questionável a liberação para a cirurgia bucal, uma vez que mesmo que os implantes já estejam osseointegrados, o tecido ósseo está em constante remodelação e é submetido à microtraumas constantemente, principalmente em se tratando dos ossos gnáticos, que suportam a carga mastigatória (Lerner, 2006). Portanto, há muitas controvérsias em relação à aplicação do “*drug holiday*” para pacientes candidatos à reabilitação com implantes dentários que

fazem uso de BF's orais. Sendo assim, é possível que a OMAB tenha se desenvolvido em nossa paciente de acordo com esse princípio, mesmo após cinco anos da reabilitação maxilofacial.

Outro ponto importante a ser abordado, descrito por Lazarovici (2010), é que os pacientes que desenvolvem OMAB decorrente do tratamento com BF's orais respondem melhor aos tratamentos propostos. O tratamento de pacientes portadores de OMAB variam de acordo com a evolução do estágio clínico do paciente (Lazarovici *et al.*, 2010). Ruggiero propôs 3 estágios de evolução para a OMAB, bem como os tratamentos de acordo com cada fase (Ruggiero e Drew, 2007; Ruggiero *et al.*, 2009).

A paciente referente ao nosso estudo apresentou falha na osseointegração devido à osteólise na região periimplantar, exposição de osso necrótico, no entanto sem presença de infecção. As características clínicas observadas são compatíveis com o estágio 1 de Ruggiero (Ruggiero e Drew, 2007; Ruggiero *et al.*, 2009). O tratamento proposto para esta condição clínica inclui a prescrição de bochechos antimicrobianos, antibiótico e orientações ao paciente. Baseando-se nesse protocolo clínico, foi prescrito bochecho com clorexidina 0,12% três vezes ao dia, clindamicina 300mg três vezes ao dia, por sete dias. Adicionalmente a este protocolo, optamos orientar a paciente a realizar a limpeza do sítio afetado através da fricção de uma gaze embebida em PVPI 10% associado ao bochecho, durante sete dias. O tratamento proposto apresentou resultados favoráveis com reparação total lesão.

Além do correto tratamento da OMAB, a dúvida que permanece entre os cirurgiões bucomaxilofaciais é como reabilitar o paciente após o tratamento da osteonecrose mandibular. É sabido que a meia vida plasmática dos BF's é longa permanecendo no tecido óssea por volta de 10 anos (Ruggiero *et al.*, 2009). Por este motivo há muita discussão em torno da suspensão do medicamento (*drug holiday*) para a reabilitação com implantes dentários retomando a terapia posteriormente ou quanto tempo de espera seria necessário para reabilitar o paciente após a suspensão completa do medicamento. Os dados ainda são bastante controversos, porém, maior parte dos autores tendem a pensar que o *drug holiday* é uma alternativa viável para pacientes que fazem uso de BF's orais (Bone *et al.*, 2004; Ruggiero *et al.*, 2009; Damm e Jones, 2013), no entanto a FDA publicou nota alertando para o

fato de não haver nenhuma evidência sobre quando iniciar ou quanto tempo deve durar o “*drug holiday*”. Nosso estudo comprova que os BF’s podem ser imprevisíveis neste ponto. Ainda que os exames do paciente deem sinais de que há melhora nos marcadores de remodelação óssea, os BF’s são medicamentos que causam efeitos devastadores no remodelamento ósseo, podendo levar a perda de implantes devidamente osseointegrados, ainda que seu uso seja iniciado cinco anos após o procedimento cirúrgico.

Apesar do desenvolvimento atípico de OMAB em nosso caso, dois anos após o tratamento condição e a suspensão da droga, a paciente foi submetida à reabilitação com implantes dentários suportados por uma prótese overdenture, obtendo sucesso na osseointegração e função dos mesmos, denotando que a suspensão da droga foi fator decisivo no sucesso da reabilitação oral. Este sucesso foi obtido, muito possivelmente, pelo fato de que a paciente fez uso de um BF de menor potência (Alendronato) por pouco tempo (2 anos) e foi tratada no estágio inicial da doença.

Muitos estudos ainda devem ser realizados em torno da problemática da OMAB para que se chegue a um consenso sobre sua correta patogênese, qual o tratamento mais adequado e, principalmente, em busca de estratégias preventivas, como a parceria entre médicos e cirurgiões bucomaxilofaciais no plano de tratamento dos pacientes, bem como, na possível utilização de novos medicamentos para o tratamento e prevenção da osteoporose, como o raloxifeno e o ranelato de estrôncio, tão eficientes quanto o alendronato e não relacionados ao desenvolvimento de OMAB (Ettinger *et al.*, 1999; Gallacher e Dixon, 2010).

Conclusão

Dessa forma, podemos concluir que os bifosfonatos orais, como o alendronato, são capazes de levar ao desenvolvimento da OMAB sendo necessário precaução na reabilitação oral com implantes dentários, tanto em pacientes que fazem uso, como pacientes que apresentam risco de futura utilização de bifosfonatos para o tratamento de desordens esqueléticas.

Referências Bibliográficas

ASSAEL, L. A. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 67, n. 5 Suppl, p. 35-43, May 2009.

BADROS, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 6, p. 945-52, Feb 2006

BEDOGNI, A. et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 105, n. 3, p. 358-64, Mar 2008.

BILEZIKIAN, J. P. Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? **N Engl J Med**, v. 355, n. 22, p. 2278-81, Nov 2006.

BLACK, D. M. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. **JAMA**, v. 296, n. 24, p. 2927-38, Dec 2006.

BLANCHART, R. H. Implants in the medically challenged patient. **Dent Clin North Am**, v. 42, n. 1, p. 35-45, Jan 1998.

BONE, H. G. et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. **N Engl J Med**, v. 350, n. 12, p. 1189-99, Mar 2004.

CAFRO, A. M. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid. **Clin Lymphoma Myeloma**, v. 8, n. 2, p. 111-6, Apr 2008.

CLOSE, P.; NEUPREZ, A.; REGINSTER, J. Y. Developments in the pharmacotherapeutic management of osteoporosis. **Expert Opin Pharmacother**, v. 7, n. 12, p. 1603-15, Aug 2006.

CRANNEY, A. et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. **Endocr Rev**, v. 23, n. 4, p. 570-8, Aug 2002.

CUENIN, M. F. et al. Estrogenic hormones and dental implant therapy: the effects of estrogen and progesterone levels on osseointegration of dental implants. **Mil Med**, v. 162, n. 9, p. 582-5, Sep 1997.

CUMMINGS, S. R.; MELTON, L. J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. **Lancet**, v. 359, n. 9319, p. 1761-7, May 2002.

DAMM, D. D.; JONES, D. M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. **Gen Dent**, v. 61, n. 5, p. 33-8, Aug 2013.

- DANNEMANN, C. et al. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. **Bone**, v. 40, n. 4, p. 828-34, Apr 2007.
- ESPOSITO, M. et al. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. **Eur J Oral Sci**, v. 106, n. 1, p. 527-51, Feb 1998.
- ETTINGER, B. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. **JAMA**, v. 282, n. 7, p. 637-45, Aug 1999.
- FUGAZZOTTO, P. A. Success and failure rates of osseointegrated implants in function in regenerated bone for 6 to 51 months: a preliminary report. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 12, n. 1, p. 17-24, 1997 Jan-Feb 1997.
- GALLACHER, S. J.; DIXON, T. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review. **Calcif Tissue Int**, v. 87, n. 6, p. 469-84, Dec 2010.
- GIBBS, S. D. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. **Med J Aust**, v. 183, n. 10, p. 549-50, Nov 2005.
- GRAZIANI, F. et al. Association between osteonecrosis of the jaws and chronic high-dosage intravenous bisphosphonates therapy. **J Craniofac Surg**, v. 17, n. 5, p. 876-9, Sep 2006.
- GREENBERG, M. S. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 98, n. 3, p. 259-60, Sep 2004.
- HOFF, A. O. et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. **J Bone Miner Res**, v. 23, n. 6, p. 826-36, Jun 2008.
- JACOBSEN, C. et al. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. **Clin Oral Investig**, v. 17, n. 1, p. 167-75, Jan 2013.
- KHAN, A. A. et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. **J Rheumatol**, v. 35, n. 7, p. 1391-7, Jul 2008.
- KOS, M. et al. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. **J Craniofac Surg**, v. 32, n. 1, p. 10-5, Feb 2004.
- KWON, T. G. et al. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. **Clin Oral Implants Res**, v. 25, n. 5, p. 632-40, May 2014.

LACY, M. Q. et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. **Mayo Clin Proc**, v. 81, n. 8, p. 1047-53, Aug 2006.

LAZAROVICI, T. S. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 68, n. 4, p. 790-6, Apr 2010.

LERNER, U. H. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. **J Dent Res**, v. 85, n. 7, p. 584-95, Jul 2006.

LÓPEZ-CEDRÚN, J. L. et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 51, n. 8, p. 874-9, Dec 2013.

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

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, Sep 2003.

MARX, R. E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 63, n. 11, p. 1567-75, Nov 2005.

MATUKAS, V. J. Medical risks associated with dental implants. **J Dent Educ**, v. 52, n. 12, p. 745-7, Dec 1988.

MAVROKOKKI, T. et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n. 3, p. 415-23, Mar 2007.

MCDONALD, A. R.; POGREL, M. A.; SHARMA, A. Effects of chemotherapy on osseointegration of implants: a case report. **J Oral Implantol**, v. 24, n. 1, p. 11-3, 1998.

MELO, M. D.; OBEID, G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. **J Am Dent Assoc**, v. 136, n. 12, p. 1675-81, Dec 2005.

MERIGO, E. et al. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. **J Oral Pathol Med**, v. 34, n. 10, p. 613-7, Nov 2005.

MIGLIORATI, C. A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. **J Clin Oncol**, v. 21, n. 22, p. 4253-4, Nov 2003.

MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc**, v. 136, n. 12, p. 1658-68, Dec 2005.

ODVINA, C. V. et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 3, p. 1294-301, Mar 2005.

OIKARINEN, K.; RAUSTIA, A. M.; HARTIKAINEN, M. General and local contraindications for endosseal implants--an epidemiological panoramic radiograph study in 65-year-old subjects. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 23, n. 2, p. 114-8, Apr 1995.

OLSON, K. B.; HELLIE, C. M.; PIENTA, K. J. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. **Urology**, v. 66, n. 3, p. 658, Sep 2005.

OTTO, S. et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 39, n. 4, p. 272-7, Jun 2011.

PASTOR-ZUAZAGA, D. et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 11, n. 1, p. E76-9, Jan 2006.

PURCELL, P. M.; BOYD, I. W. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **Med J Aust**, v. 182, n. 8, p. 417-8, Apr 2005.

QUIRYNEN, M.; DE SOETE, M.; VAN STEENBERGHE, D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. **Clin Oral Implants Res**, v. 13, n. 1, p. 1-19, Feb 2002.

RAMALHO-FERREIRA, G. et al. Raloxifene enhances peri-implant bone healing in osteoporotic rats. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 44, n. 6, p. 798-805, 2015.

RODAN, G. A.; FLEISCH, H. A. Bisphosphonates: mechanisms of action. **J Clin Invest**, v. 97, n. 12, p. 2692-6, Jun 1996.

RUGGIERO, S. L. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Clin Cases Miner Bone Metab**, v. 4, n. 1, p. 37-42, Jan 2007.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 5, p. 2-12, 2009.

Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 10// 2014.

RUGGIERO, S. L.; DREW, S. J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. **Journal of dental research**, v. 86, n. 11, p. 1013-1021, 2007.

RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 62, n. 5, p. 527-34, May 2004.

SAGER, R. D.; THEIS, R. M. Dental implants placed in a patient with multiple myeloma: report of case. **J Am Dent Assoc**, v. 121, n. 6, p. 699-701, Dec 1990.

SAHNI, M. et al. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. **J Clin Invest**, v. 91, n. 5, p. 2004-11, May 1993.

SAMBROOK, P.; COOPER, C. Osteoporosis. **Lancet**, v. 367, n. 9527, p. 2010-8, Jun 2006.

SANTINI, D. et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. **Clin Cancer Res**, v. 8, n. 5, p. 1080-4, May 2002.

SATO, M. et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. **J Clin Invest**, v. 88, n. 6, p. 2095-105, Dec 1991.

SCHWARTZ, A. V. et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. **J Bone Miner Res**, v. 25, n. 5, p. 976-82, May 2010. >.

SMITH, R. A.; BERGER, R.; DODSON, T. B. Risk factors associated with dental implants in healthy and medically compromised patients. **Int J Oral Maxillofac Implants**, v. 7, n. 3, p. 367-72, 1992.

STEINER, M.; RAMP, W. K. Endosseous dental implants and the glucocorticoid-dependent patient. **J Oral Implantol**, v. 16, n. 3, p. 211-7, 1990.

STEINER, M. et al. Effects of chemotherapy in patients with dental implants. **J Oral Implantol**, v. 21, n. 2, p. 142-7, 1995.

VAN POZNAK, C. Osteonecrosis of the jaw. **J Oncol Pract**, v. 2, n. 1, p. 3-4, Jan 2006.

VAN STEENBERGHE, D. et al. The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage. **Clin Oral Implants Res**, v. 13, n. 6, p. 617-22, Dec 2002.

VANNUCCHI, A. M. et al. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. **Br J Haematol**, v. 128, n. 6, p. 738, Mar 2005.

WOO, S. B.; HELLSTEIN, J. W.; KALMAR, J. R. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **Ann Intern Med**, v. 144, n. 10, p. 753-61, May 2006.

WOOD, J. et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 302, n. 3, p. 1055-61, Sep 2002.

YAROM, N. et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. **Osteoporos Int**, v. 18, n. 10, p. 1363-70, Oct 2007.