

FACSETE

MARCOS ANTONIO DA ROCHA FILHO

**“O uso dos bifosfonatos e sua influência na reabilitação com implantes
dentários”**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2018

MARCOS ANTONIO DA ROCHA FILHO

“O uso dos bifosfonatos e sua influência na reabilitação com implantes dentários”

Trabalho de Conclusão de Curso como parte dos requisitos para obtenção do título de pós-graduado em Implantodontia da Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas.

Área de concentração: Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Junior

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2018

Filho, Marcos Antônio da Rocha

O uso dos bifosfonatos e sua influência na reabilitação
com implantes dentários / Marcos Antônio da Rocha Filho,
2019

38. f .; II

Orientador: Idelmo Rangel Garcia Junior

Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia de
Sete Lagoas, 2019

1. Bifosfonados 2. Instalação de implantes

I. Título

II. Idelmo Rangel Garcia Junior

FACSTE

Monografia Intitulada “**O uso dos bifosfonatos e sua influência na reabilitação com implantes dentários**” de autoria do aluno Marcos Antonio da Rocha Filho, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Orientador: Prof. Idelmo Rangel Garcia Junior
FACSETE

Prof. José Claudio Maçon
FACSETE

Prof. Antônio Carlos Francisco
FACSETE

São José do Rio Preto, 13 de fevereiro de 2019

“Tente mover o mundo: o primeiro passo será
mover a si mesmo”

Platão

RESUMO

Este trabalho é uma revisão literária sobre os bifosfonatos e sua influência na Implantodontia, detalhando fatores farmacológicos responsáveis pela osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos (OAB), formas de prevenção e tratamento dessa grave intercorrência. Os bifosfonatos são medicamentos que apresentam alta afinidade pelos tecidos mineralizados e atuam em sítios de grande formação e reabsorção óssea. Atualmente tem sido comum a utilização da terapia com bifosfonatos para tratamento de metástases ósseas resultantes de neoplasias malignas, osteoporose, osteogênese imperfeita, displasia fibrosa, doença de Paget e mieloma múltiplo. A IMS Health relatou que, até 2006, mais de 190 milhões de prescrições haviam sido dispensadas em todo mundo e é provável que, cada vez mais, cirurgiões-dentistas se deparem com pacientes em terapia com esses medicamentos.

O principal objetivo desse trabalho é a conscientização dos profissionais da área da saúde (médico e cirurgião-dentista) quanto à orientação sobre os riscos do uso desses medicamentos e a realização de procedimentos cirúrgicos intraorais durante a terapia com bifosfonatos. Além disso, informar implantodontistas sobre o manuseio de pacientes em terapia com bifosfonatos que necessitam de implantes dentários.

Conclui-se que é necessário um planejamento integrado entre áreas médica e odontológica, sendo fundamental a prevenção da osteonecrose, através da avaliação dentária pré-medicação. Sendo fundamental eliminar focos de infecções orais anteriormente à terapia e diminuir traumas orais após o início da terapia.

Palavras-chave: Bifosfonatos; Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos (OAB); Instalação de implantes

ABSTRACT

This study is a review on bisphosphonates and its relation with implantology, highlighting pharmacological factors responsible for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ), prevention and treatment of this serious pathology. Bisphosphonates are drugs that have high affinity for mineralized tissues and act in sites of bone formation and resorption. They are used for treatment of bone metastases resulting from malignant neoplasms, osteoporosis, osteogenesis imperfecta, fibrous dysplasia, Paget's disease and multiple myeloma. IMS Health reported that by 2006, more than 190 million prescriptions had been dispensed worldwide and it is likely that more and more dental surgeons will come across patients on therapy with these drugs.

The aim of this study is to raise the awareness of health professionals (medical and dental surgeon) as to the orientation on the risks of using these drugs and to perform surgical procedures in patients under bisphosphonate therapy. In addition, informing dentists about the handling of patients on bisphosphonate therapy who require dental implants.

In conclusion, an integrated planning between the medical and dental areas is necessary, aiming the osteonecrosis prevention, through the premedication dental evaluation. In addition, it is essential to eliminate oral infections prior to bisphosphonate therapy and to reduce oral traumas after initiation this therapy.

Keywords: Bisphosphonates; Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ); Implant

SUMÁRIO

1	Introdução	7
2	Revisão de literatura	9
3	Discussão	26
4	Conclusão	28
5	Referências bibliográficas	29

1 Introdução

Atualmente, tanto tratamentos envolvendo os implantes dentários, como terapias com bifosfonatos têm sido comuns em pacientes adultos.

Há mais de 40 anos foram publicados os primeiros artigos sobre implantes dentários em seres humanos e, ao longo da evolução da implantodontia, vários estudos longitudinais comprovam a alta previsibilidade do tratamento reabilitador com implantes dentários, o que justifica essa alta procura. (BRANEMARK et al., 1969; WATSON et al., 2007; NAERT, GIZANI, VAN STEENBERGHE, 1998)

A classe farmacológica dos bifosfonatos tem sido utilizada para o tratamento de distúrbios no processo de reabsorção óssea, como osteoporose, hipercalcemia associada ao mieloma múltiplo, osteogênese imperfeita, Doença de Paget e neoplasias malignas com metástases ósseas (LOPES et al., 2009). Por esses fármacos gerarem muitos benefícios ao paciente, aumentando a qualidade de vida, principalmente em casos de osteoporose e neoplasias malignas avançadas, sua utilização tem se justificado. (FERNÁNDEZ et al., 2015). Apenas nos EUA, estima-se que anualmente são prescritos 30 milhões de bifosfonatos, enquanto em todo o mundo, mais de 190 milhões (MANFREDI et al., 2011).

Apesar desses benefícios a qualidade de vida dos pacientes, a partir de 2003, Marx publicou um artigo relatando 36 casos de pacientes em uso de bifosfonatos que apresentaram a osteonecrose associada ao uso dessa classe de medicamentos, como efeito adverso. (MARX, 2003)

Em uma análise bibliométrica feita por Fontenele et al. (2017) foram identificadas 1395 publicações na Principal Coleção da Web of Science™, sendo escritas por 5303 autores de 541 instituições em 26 países. Além disso, esses artigos foram publicados em 426 revistas diferentes e revelou um interesse crescente em pesquisas sobre osteonecrose associada ao uso dos bifosfonatos. (FONTENELE et al., 2017).

Este trabalho justifica-se devido a grande procura de reabilitações com implantes dentários e terapias com bifosfonatos, além de aumento dos relatos de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos. Tendo como objetivo principal realizar uma

revisão literária sobre o tema com uma abordagem voltada a Implantodontia e a conscientização da classe médica e odontológica sobre a propagação de um protocolo prévio de atendimento, visando à prevenção desse efeito adverso em pacientes que utilizam essa classe de medicamentos.

2 Revisão de literatura

Metabolismo ósseo

O osso é um tecido composto aproximadamente por 70% de matriz inorgânica, 20% matriz orgânica e cerca de 10% de água (RATH et al., 2000). É metabolicamente muito ativo, sendo constituído por uma gama de células heterogêneas e em diferentes estágios de diferenciação celular e sofre renovação e remodelação continuamente. Dois tipos de células são as principais responsáveis por esse processo: osteoblastos e osteoclastos. Além dessas células, existem os osteócitos, que são menos ativos metabolicamente e com função menos conhecida. (MISCH, 2009)

A ação dos osteoblastos é a de produção de matriz óssea, através da secreção de colágeno e da substância fundamental, que formam o osteóide. Além disso, participam da calcificação dessa matriz, ao secretarem pequenas vesículas ricas em fosfatase alcalina, esta quebra o pirofosfato (inibidor natural de reabsorção óssea) e, com isso, impede a ação inibidora do pirofosfato, aumentando o fosfato local para a mineralização. (JOHNSON, 2000).

Já a ação dos osteoclastos é a reabsorção óssea. A célula possui uma área chamada de borda estriada, altamente pregueada, que varre a superfície óssea liberando ácidos e enzimas hidrolíticas, responsáveis pela alteração de sua configuração e por dissolver a matriz proteica e cristais de minerais. Quando a reabsorção é completada, essas células são inativadas. (JOHNSON, 2000).

Osseointegração

A osseointegração foi descrita como um processo que leva a união estável e funcional de uma superfície de titânio ao osso. Ocorre a partir de três fases: hemostasia, formação de tecido de granulação e formação óssea. A hemostasia é o processo pelo qual se tem a formação do coágulo e aderência da rede de fibrina a superfície do implante. Já na fase de formação do tecido de granulação ocorre grande neoformação vascular, fagocitose de restos teciduais necróticos e deposição de matriz pelos fibroblastos. O processo de formação óssea envolve migração de células com potencial osteogênico para região (osteocondução), contração da ferida,

diferenciação celular (formação de osteoblastos, produção e secreção de matriz óssea) e formação óssea, que sofre mineralização. (DAVIES, 1996)

Bifosfonatos: informações gerais

Os bifosfonatos são análogos ao ácido pirofosfórico, que é uma substância endógena responsável pela regulação do metabolismo ósseo. Além disso, apresentam uma alteração em sua estrutura molecular que os tornam mais resistente à degradação enzimática e possuem maior meia vida biológica.

(MANFREDI et al., 2011)

Atuam em sítios de grande formação e reabsorção óssea, tendo grande afinidade pelos tecidos mineralizados. No nível tecidual, os bifosfonatos agem diminuindo o remodelamento ósseo e grau de formação óssea. No nível celular, agem inibindo a função dos osteoclastos de várias maneiras, tais como: inibindo a diferenciação de células precursoras dos osteoclastos, a atuação dos osteoclastos diferenciados, diminuindo o tempo de vida da célula, levando à apoptose e alterando as projeções citoplasmáticas que são responsáveis pela degradação de matriz orgânica.

(RODAN; FLEISCH, 1996; CASTRO et al., 2004; SATO et al., 1991; SAHNI et al., 1993; HUGHES et al., 1989; HUGHES et al., 1995; MURAKAMI et al., 1995)

Os bifosfonatos são utilizados em doenças relacionadas a excessiva ação de reabsorção óssea, como osteoporose, hipercalcemia associada ao mieloma múltiplo, osteogênese imperfeita, Doença de Paget e neoplasias malignas com metástases ósseas. São administrados por via oral, principalmente em casos de doenças que levam a lise óssea, como a osteoporose, e por via intravenosa, geralmente utilizada para estabilizar casos de metástases, hipercalcemia e mieloma múltiplo. O medicamento é distribuído pelo plasma, tendo 50% de absorção pelo osso e o restante sendo excretado pelos rins. (ROGERS et al., 2000; DANNEMANN et al., 2007)

A utilização dos bifosfonatos gera um aumento da massa e mineralização óssea, aumentando a resistência e diminuindo risco de fraturas ósseas. (RODAN; RESZKA, 2002)

Tem sido relatadas propriedades antiangiogênicas, portanto havendo uma redução no número de vasos sanguíneos e resposta endotelial (ZUAZAGA et al., 2006; GEGLER et al., 2006)

As células epiteliais também sofrem a ação dos bifosfonatos e pesquisas indicam que a medicação interfere na proliferação do epitélio de revestimento, o que poderia levar a um reparo tecidual deficiente e auxiliar no desenvolvimento da OAB. (LANDESBURG et al., 2008)

Podem ser agrupados em duas classes: os que podem ser metabolizados (não nitrogenados) e os que não são metabolizados (nitrogenados). A classe dos não nitrogenados, como clodronato e etidronato, age acumulando metabólitos dentro dos osteoclastos, inibindo sua função e podendo levar a morte celular. Já a classe dos nitrogenados, como alendronato, zoledronato e risedronato, inibem a função osteoclástica pela inibição da síntese de metabólitos do mevalonato, o que prejudica a tradução de proteínas e leva a perda da atividade osteoclástica. A via do mevalonato é responsável pela produção de importantes proteínas de sinalização que regulam processos celulares dos osteoclastos, como morfologia celular e apoptose (RUSSELL, 2007).

Tabela 1 - Características dos bifosfonatos presentes no mercado brasileiro.

Bifosfonatos	Indicação Primária	Via	Potência relativa
Etidronato	Doença de Paget	Oral	1
Alendronato	Osteoporose	Oral	1000
Ibandronato	Osteoporose	Oral/IV	1000
Risedronato	Osteoporose	Oral	1000
Pamidronato	Metástases ósseas	IV	1000 - 5000
Zoledronato	Osteoporose Metastases ósseas	IV	10.000+

Fonte: Coelho et al, 2010

A ausência de renovação tecidual, gerada pela grande diminuição de remodelação óssea gradativamente torna o osso avascular, devido à formação de áreas hipermineralizadas que apresentam poucas células vivas e atrofia de capilares presentes. (MARX et al, 2005)

Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), a osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB) ocorre quando há exposição óssea em maxila e/ou mandíbula persistentes por mais de oito semanas, com histórico médico de uso da medicação e sem histórico de radioterapia nos maxilares. (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007)

Figura 1 – Exposição óssea necrótica em mandíbula causada por pamidronato



Fonte: MARX et al., 2005

A predileção pelos ossos gnáticos não está elucidada completamente, mas há indícios de que as alterações no processo de remodelação óssea, geradas pelos bifosfonatos, prejudicam reparação óssea satisfatória e quando há danos relacionados à microbiota bucal, o estresse mecânico durante a função e procedimentos cirúrgicos, pode ocorrer a OAB. (BROZOSKI, M. A. et al., 2012; FLIEFEL, R. et al., 2015)

Acredita-se que a OAB possua caráter multifatorial. A patogenia da doença não está completamente compreendida, mas estudos indicam ações antiosteoclásticas e

antiangiogênicas como fatores determinantes. Além disso, a doença pode ser desenvolvida a partir de estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritações causadas por próteses, infecções, aumento da necessidade de reparo tecidual e hipovascularização. (RUGGIERO et al, 2006; MIGLIORATI, 2005; MIGLIORATI et al, 2005A; HEWITT, C; FARAH, C. S, 2007)

O primeiro artigo associando a osteonecrose dos maxilares ao uso dos bifosfonatos foi publicado por Marx em 2003. O autor apresentou 36 casos de osteonecrose, sendo 29 em mandíbula, 5 na maxila e 2 em ambos maxilares. Dentre os pacientes, 24 utilizavam pamidronato 90mg intravenoso mensalmente, 6 também faziam o uso do pamidronato na mesma dose, porém passaram a utilizar zoledronato 4mg intravenoso e os 6 pacientes restantes recebiam somente zoledronato 4mg intravenoso mensalmente. Além disso, a indicação para o uso da medicação em 18 pacientes era para tratamento de hipercalcemia relacionada ao mieloma múltiplo, em 17 pacientes para hipercalcemia relacionada ao carcinoma de mama metastático e um para tratamento de osteoporose. (MARX, 2003)

Ruggiero et al. (2004) também publicaram um artigo com 63 casos de OAB, onde 28 pacientes estavam em tratamento para mieloma múltiplo, 21 pacientes para câncer de mama, 3 para câncer de próstata, 5 para outras doenças malignas e 7 para osteoporose, sem diagnóstico de doenças malignas ou quimioterapia. A mandíbula foi acometida em 62% dos casos. Locais com extração dentária prévia foi o quadro clínico mais frequente, onde apresentavam dor e tecido ósseo exposto. 14% dos pacientes não tinham história de qualquer procedimento dentoalveolar.

Outro estudo relevante foi realizado por Marx et al. (2005) em 119 pacientes. Quanto ao medicamento de escolha, o estudo apontou que 32 pacientes (26%) utilizavam pamidronato, 48 pacientes (40,3%) zoledronato, 36 pacientes (30,2%) utilizaram inicialmente pamidronato e posteriormente zoledronato e 3 pacientes (2,5%) eram medicados com alendronato. Dos 119 pacientes, 33 (27,7%) tinham histórico de tabagismo. Quanto a localização da osteonecrose, a mandíbula novamente foi acometida com maior frequência, com 81 casos relatados (68,1%), a maxila em 33 (27,7%) e em ambas as arcadas em 5 casos (4,2%). Quanto à origem da exposição óssea, o estudo relatou que em 30 casos (25,2%) ocorreram espontaneamente, sem

trauma ou infecção. Entretanto, em 89 casos (74,8%) houve relato de doença periodontal ou intervenção cirúrgica prévia, como exodontia, instalação de implante dentário, apicectomia e cirurgia periodontal.

Figura 2 – Área de exposição óssea gerada por extração dentária



Marx et al., 2005.

A potência particular de cada bifosfonato, a forma de administração e a duração da terapia, juntamente com o trauma local, têm sido os principais fatores de risco do desenvolvimento da OAB. Em relação a potência das drogas, o zoledronato é mais potente que o pamidronato, que é mais potente que os bifosfonatos orais. Em relação a forma de administração, a via intravenosa tem conferido maior risco em comparação a via oral. Já em relação da duração da terapia, quanto mais longa, maior o risco de desenvolvimento da doença. (RUGGIERO et al., 2004A)

A grande parte dos casos de OAB relatados na literatura está ligada a pacientes em uso de bifosfonatos por via intravenosa para tratamento de mieloma múltiplo e metástases ósseas (ASSEL, 2009)

Woo et al. (2006) afirmaram que 94% dos casos publicados de OAB são de pacientes que utilizam bifosfonatos intravenosos para tratamento de mieloma múltiplo ou metástases ósseas.

Há outros fatores de risco, como tipo de câncer, terapia com corticoides e outros quimioterápicos, fumo, consumo de álcool e diabetes (MIGLIORATI et al., 2005A)

Clinicamente a OAB gera uma área de exposição óssea e descontinuidade da mucosa bucal. Os principais sintomas são dor, sangramento, mobilidade e perdas dentárias, ulcerações, dificuldade para comer e falar, edema, eritema, parestesia de lábio inferior, odor fétido. Para exclusão de metástases, muitas vezes é necessário realizar biopsias para obtenção de diagnóstico, já que os achados radiográficos não são específicos. Microscopicamente há áreas de osteíte condensantes associadas com a presença de células inflamatórias, agregados bacterianos e não há evidência de metástase óssea. (DIEGO et al, 2007)

Figura 3 - Área de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. Região retromadibular esquerda.



Fonte: PASSERI et al., 2011.

Segundo Baganet al. (2007) pode ser gerada espontaneamente ou, na maioria dos casos, após algum procedimento cirúrgico, que leva a ausência ou atraso na cicatrização dos tecidos (mole e duro). O trauma causado por próteses também pode ser agente causal.

Dados epidemiológicos, como prevalência, não podem ser mensurados até o momento, porém os trabalhos indicam que em pacientes com mieloma múltiplo que utilizam bifosfonatos intravenosos desenvolvam OAB em cerca de 1,8% a 12,8%. (MIGLIORATI et al., 2005A)

A ausência de remodelação óssea pode levar ao acúmulo de microdanos no tecido e devido à supressão da reparação óssea, pode ocorrer um comprometimento da qualidade tecidual. Em longo prazo, o tempo da terapia, o acúmulo da medicação no

tecido, o aumento da quantidade de microdanos e a incapacidade de reparo e remodelação óssea podem gerar a osteonecrose. (MASHIBA et al., 2000).

A microbiota bucal, o estresse mecânico (mastigação) e a falta de remodelação óssea adequada para reparo dos microdanos no tecido ósseo têm sido considerados os principais indícios para a predileção da OAB na mandíbula e maxila. Outros ossos do esqueleto não têm apresentado relatos de osteonecrose pelo uso dessa medicação (DIEGO et al, 2007; BROZOSKI et al, 2012; FLIEFEL et al, 2015)

Influência dos bifosfonatos com a Implantodontia

Atualmente há uma grande procura por reabilitações com implantes dentários, já que este é o procedimento de eleição para reposição de elementos dentários perdidos ou ausentes, sendo um procedimento intimamente ligado ao remodelamento ósseo adequado para que haja osseointegração. Além disso, é comum que a maioria desses pacientes tenham idade superior aos 65 anos. Coincidentemente houve um aumento da quantidade de pacientes em terapia com bifosfonatos, sendo que os pacientes que utilizam a medicação se enquadram nessa faixa etária, por apresentarem doenças como osteoporose e outras doenças osteodegenerativas comuns nessa idade. (SERRA; LLORCA; DONAT, 2008)

Jeffcoat et al. (2006) realizou um estudo comparando a taxa de sucesso de implantes dentários entre pacientes que receberam bifosfonatos orais (grupo-teste) e paciente que não receberam (grupo-controle) por um período de três anos. Todas as pacientes eram do sexo feminino pós-menopausa e com índice de densidade mineral óssea que indicava a presença de osteoporose. Os resultados indicaram taxa de 100% de sucesso no grupo-teste e taxa de 99,2% de sucesso no grupo-controle, não havendo diferença significativa entre os grupos. Com isso, o estudo indicou que a terapia oral com bifosfonatos não está associada à falha de implantes dentários. Entretanto, a autora não considera que pacientes em terapia com baixas doses de bifosfonatos devem ser tratados com o protocolo convencional de tratamento dentário, principalmente devido à longa meia-vida e permanência da droga nos ossos.

Em pesquisa feita em 2008, Bell e Bell abordaram o risco de falhas em implantes e enxertos ósseos associados ao tratamento com bifosfonatos. No estudo 101 implantes foram instalados em 42 pacientes em tratamento com a medicação. O tempo de uso variou entre seis meses e 11 anos. As drogas utilizadas foram alendronato (em 34 pacientes), risedronato (em 6 pacientes) e ibandronato (em 2 pacientes). Como resultado, apenas 5 implantes falharam, dando uma taxa de sucesso de 95%, o que é comparável a taxa de sucesso em pacientes sem uso da medicação pelo mesmo operador (96,5%). Nenhum paciente desenvolveu OAB e concluíram que pacientes que utilizam bifosfonatos por via oral não apresentaram maior risco de insucesso com implantes e enxertos ósseos.

Lee et al. (2013) fizeram um relato de caso de duas pacientes com osteoporose e que utilizavam ácido zoledrônico anualmente por via intravenosa e, cerca de 2 meses após a administração desenvolveram OAB. Os autores concluíram que há necessidade de minimizar o risco do desenvolvimento da doença, removendo focos de infecção e evitando procedimentos cirúrgicos por até 3 meses após o uso da droga. Além disso, advertiram para a gravidade dessa complicação e que não deve ser ignorada pelos profissionais.

Em uma revisão de 115 casos, Grant et al. (2008) avaliaram a perda de implantes em pacientes que utilizavam bifosfonatos por via oral. Havia sido instalados 468 implantes, sendo que dois não osseointegraram. Não houve evidencia de OAB em qualquer paciente. Os autores ressaltaram a necessidade de tratamentos distintos para pacientes em tratamento com bifosfonatos intravenosos em relação aos que utilizam bifosfonatos orais, apesar da incidência de OAB ter sido baixa, é necessário anamneses adequadas e condutas preventivas, principalmente em pacientes utilizando a medicação por via intravenosa.

Koka, Babu e Norell (2010) realizaram uma revisão de casos clínicos comparando as taxas de sucesso entre um grupo que utilizava bifosfonatos (55 pacientes e 121 implantes instalados) e um grupo que não utilizava a medicação (82 pacientes e 166 implantes instalados). Como resultados chegaram as taxas de 99,17% e 98,19%, respectivamente. Não houve interrupção da medicação no grupo que fazia

tratamento com bifosfonatos e nenhum caso de OAB foi relatado após os procedimentos para instalação dos implantes.

Shirota et al. (2009) relataram um caso de OAB em maxila acometendo paciente em terapia intravenosa com bifosfonato, no qual os dois implantes haviam sido instalados quatro anos antes do início do tratamento. Foi realizada a remoção dos implantes com osso necrótico ao redor. Após análise histológica e imunohistoquímica, mostrou que a maior parte das superfícies dos implantes estava osseointegrada, em contato direto com osso, porém a área de osso trabecular exposto exibiu colônias de bactérias e ausência de células ósseas.

Figura 4 - Implantes dentários em maxila de paciente em uso de bifosfonatos intravenosos, evidenciando perda dos implantes e exposição óssea



Fonte: MARX et al., 2005.

Para auxiliar na conduta dos cirurgiões-dentistas, em 2006, a American Dental Association (ADA) publicou diretrizes para realização de procedimentos cirúrgicos em pacientes que estão em terapia com bifosfonatos orais. De acordo com o documento, os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados em etapas, dividindo as sessões por sextante ou um dente por vez, utilizando antimicrobianos e colutórios, sendo que entre os procedimentos haja um intervalo de 2 meses e não tenha ocorrido incidência de qualquer alteração patológica na área operada anteriormente. A ADA sugere a descontinuidade do tratamento com bifosfonatos orais, em pacientes que fazem uso a mais de 3 anos ou que façam uso concomitante de corticosteróides, por um período mínimo de três meses. Em relação a antibioticoterapia para pacientes com risco de desenvolvimento da OAB, está

indicado amoxicilina 500mg associada ao metronidazol 250mg, ambos a cada 8 horas por um período de 14 dias. Já em caso de pacientes alérgicos a penicilina, a medicação de escolha é a clindamicina 300mg a cada 8 horas por um período de 14 dias associada aazitromicina 250mg em dose única diária por um período de 10 dias. A medicação deve ser administrada 2 dias antes do procedimento cirúrgico.

Acompanhamento do paciente e conduta clínica

Os pacientes que serão submetidos a terapia com bifosfonatos orais ou intravenosos devem ser avaliados previamente por um cirurgião-dentista. Sendo fundamental uma anamnese abrangente, se atentando para possíveis fatores de risco. Além disso, a eliminação de potenciais focos infecciosos deve ser feita anteriormente a utilização da medicação. Dentre os procedimentos realizados pelo cirurgião-dentista nessa etapa estão: terapia periodontal para adequação de meio bucal, extrações dentárias, ajustes para adaptação de próteses dentárias. Sendo que todo procedimento invasivo deve ser realizado pelo menos 1 mês antes da terapia com bifosfonatos. Além disso, após o início da terapia medicamentosa, o paciente deve ser acompanhado clínica e radiograficamente, sendo importante os cuidados com higiene bucal e controle dos demais fatores predisponentes a OAB. (MIGLIORATI et al., 2005A; MISCH, 2009)

Marx et al. (2005) sugeriram um protocolo de atendimento aos pacientes que estão em terapia com bifosfonato e necessitam realizar procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal. A sequência de manejo do paciente deve ser iniciada anterior ao uso da medicação e deve ser a seguinte:

- Anamnese, exame clínico e radiográfico
- Remoção de focos infecciosos e fatores traumáticos para mucosa
- Rígido controle de higiene oral, evitando possíveis infecções e complicações dentárias
- Esclarecimento do paciente quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da doença
- Retornos frequentes (a cada 6 meses) ao cirurgião-dentista para avaliação das condições orais

- Cirurgião-dentista e médico devem discutir o caso do paciente, se houver necessidade de intervenção cirúrgica
- Monitoramento do turnover óssea através do nível sérico de CTx

Tratamento das complicações geradas pela terapia com bifosfonatos

O tratamento da OAB é bastante desafiador, controverso e variado, não havendo nenhum protocolo específico e efetivo até o momento. A conduta deve ser direcionada para cada caso, observando grau clínico da doença e análise de exames complementares, como glicemia, hemograma e coagulograma (MIGLIORATI et al., 2005A)

O tratamento é variado e deve ser integrado, geralmente envolve antibioticoterapia, irrigação local com solução antimicrobiana, sequestrectomia cirúrgica, debridamento local da ferida e uso de plasma rico em plaquetas. (RUGGIERO et al., 2004A; RUGGIERO et al., 2006; ENGROFF, KIM, 2007)

Tabela 2 - Estágio da doença e estratégia de tratamento indicada pela AAOMS

Estágio	Estratégia de tratamento
<i>Categoria de risco</i> Paciente em uso de bifosfonato oral ou EV, sem osso necrótico aparente	<ul style="list-style-type: none"> • Sem tratamento indicado • Orientação ao paciente
<i>Estágio 0</i> Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos e sintomas não específicos	<ul style="list-style-type: none"> • Controle sistêmico, com analgésicos e antibióticos
<i>Estágio 1</i> Osso exposto necrótico em paciente assintomático e sem evidência de infecção	<ul style="list-style-type: none"> • Bochechos antibacterianos • Acompanhamento clínico trimestral • Orientação ao paciente e revisão das indicações de uso contínuo de bifosfonato
<i>Estágio 2</i> Osso exposto necrótico com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem drenagem purulenta	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento sintomático com antibiótico VO • Bochechos antibacterianos • Controle da dor • Debridamento superficial para alívio de irritação da mucosa

<p style="text-align: center;"><i>Estágio 3</i></p> <p>Osso exposto necrótico em paciente com dor e eritema e um ou mais dos seguintes: osso exposto necrótico além da região alveolar, tais como borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação bucossinusal ou nasal, ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao assoalho do seio maxilar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bochechos antibacterianos • Terapia antibiótica e controle da dor • Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção
---	---

Fonte: RUGGIERO et al., 2009

Em casos de exposições ósseas assintomáticas, o tratamento pode envolver irrigação local com solução antimicrobiana, como clorexidina e rigoroso controle clínico e radiográfico, e uso de antibióticos sistêmicos, como penicilina ou clindamicina. Os antibióticos sistêmicos podem ser utilizados também para prevenção de infecções secundárias. (RODAN, FLEISCH, 1996; RUGGIERO et al., 2006; HEWITT, FARAH, 2007; LANDESBURG et al., 2008)

Em muitos casos, os pacientes nunca terão uma cicatrização completa da área afetada pela doença. Com isso, terão de conviver com algum grau de exposição óssea, sendo que, nesses indivíduos, o tratamento pode ser limitado a controle da dor e da progressão da doença. (RUGGIERO et al., 2006; RUGGIERO et al., 2004B; DIEGO et al., 2007)

Em casos de sequestro óssea sintomático, o tratamento deve incluir a remoção do osso necrótico, com menor agressão possível ao osso e aos tecidos moles, irrigação local com solução antimicrobiana e manutenção de antibióticos por via oral. (RUGGIERO et al., 2006; BIASOTTO et al., 2006)

Em casos que necessitam de tratamento cirúrgico agressivo, na maioria dos relatos a intervenção foi ineficiente e frequentemente exacerbou a exposição óssea. (MIGLIORATI et al., 2005A)

Em casos em que ocorra drenagem de secreção purulenta e extensas áreas de exposição óssea, devem ser realizados cultura e antibiograma. Além disso, pode haver necessidade de intervenções cirúrgicas maiores. (RUGGIERO et al., 2004; MARX et al., 2005; LAM et al., 2007)

A utilização de mediadores celulares, como o plasma rico em plaquetas (PRP) associado ao debridamento cirúrgico, a irrigação com solução antimicrobiana, a administração prolongada de antibióticos e ao controle clínico e radiográfico tem demonstrado eficácia para o tratamento da OAB. (CURI et al., 2007)

A laserterapia também tem sido avaliada como forma de tratamento para OAB. Angiero et al. (2009) revisaram 49 casos de pacientes tratados entre 2001 e 2008, todos em estágios 2 ou 3 de OAB. Dentre os pacientes, 19 foram tratados com antibioticoterapia (amoxicilina 2g/dia + metronidazol 1g/dia + enxaguatório com clorexidina 0,2%, durante 2 semanas), 20 foram tratados com intervenção cirúrgica agressiva e 10 foram tratados com laser (Er:YAG) e antibioticoterapia. Quanto aos resultados, no grupo tratado com antibioticoterapia, nenhum paciente apresentou cobertura total da área necrótica, mas 15 apresentaram melhora sintomatológica. No grupo tratado cirurgicamente, nenhum paciente apresentou sucesso no tratamento, sendo que em todos houve aumento da área exposta, e em um paciente houve fratura óssea. E no grupo tratado com laser Er:YAG, 6 obtiveram melhora total de sinais e sintomas. Apesar do percentual de melhora de 60% utilizando laserterapia, os autores ainda tem alguns questionamentos, como, por exemplo, o tipo de laser, frequência e tempo de aplicação. Por isso, indicam que mais estudos sejam realizados e que os médicos e cirurgiões-dentistas sempre busquem protocolos preventivos para evitar o desenvolvimento da OAB.

A interrupção da terapia com bifosfonatos não garante melhora do quadro da OAB, já que a medicação permanece no tecido ósseo por vários anos. A descontinuidade da terapia com bifosfonatos tem sido considerada em casos graves de OAB, porém essa decisão deve ser tomada entre cirurgião-dentista e médico, observando se os benefícios da interrupção serão maiores do que o risco de piora no quadro esquelético resultantes dessa pausa no tratamento. Visto que, em grande parte dos

pacientes oncológicos, a manutenção da terapia com bifosfonatos aumenta a sobrevida do indivíduo. (MIGLIORATI et al., 2005B)

Relacionando os estágios da doença com as estratégias de tratamento da OAB, é possível observar que a maioria dos casos foi controlada utilizando antibioticoterapia, uso de colutório (digluconato de clorexidina) e debridamento periódico com irrigação local com solução antimicrobiana (MARX, 2003; RUGGIERO et al, 2004A)

Ruggiero et al. (2009) atualizaram a posição da AAOMS, que havia sido publicada em 2006, frente ao tratamento da OAB, adicionando revisões para o diagnóstico e estratégias de tratamento. Para auxiliar no diagnóstico diferencial, 3 características devem ser observadas:

1. Tratamento com bifosfonatos (atual ou prévio)
2. Osso exposto em região maxilofacial por mais de 8 semanas
3. Ausência de histórica de radioterapia nos maxilares

Além disso, citaram estratégias de tratamento:

- Em caso de paciente que irá iniciar o uso de bifosfonato, o objetivo é minimizar fatores de risco ao desenvolvimento da OAB, iniciando o tratamento com a medicação após atingir um estado de saúde bucal adequado (profilaxia, eliminação de focos infecciosos, substituição de próteses insatisfatórias, exodontia de dentes condenados - aguardar entre 14 e 21 dias para reparo tecidual);
- Em caso de paciente assintomático que faz uso de bifosfonato por via oral, os procedimentos cirúrgicos não parecem ser contraindicados, já que geralmente esses indivíduos apresentam quadros de necrose menos severas e que respondem mais positivamente ao tratamento. É importante informar o paciente sobre o risco de comprometimento no reparo tecidual. O risco de OAB pode estar relacionado a tratamento de duração superior a 3 anos;
- Em caso de paciente que está em tratamento com bifosfonato por via oral por menos de 3 anos e sem fatores de risco clínico, o paciente deve ser informado sobre o risco de OAB e o cirurgião-dentista deve comunicar o

médico do paciente sobre a necessidade de instalação de implantes, discutindo a possibilidade de interrupção na terapia. Um termo de consentimento deve ser fornecido em caso de ocorrer a instalação de implantes;

- Em caso de paciente que está em tratamento com bifosfonato por via oral por mais de 3 anos, o cirurgião-dentista deve contatar o médico e considerar a interrupção da medicação por 3 meses antes da cirurgia, caso o quadro sistêmico permita. A interrupção da droga deve ocorrer até o reparo ósseo estar concluído;
- Em caso de paciente assintomático que faz uso de bifosfonato intravenoso, o objetivo é a manutenção de boa higiene bucal, evitando traumas gerados por próteses e procedimentos invasivos. Nesse caso é indicado o tratamento endodôntico para remoção de focos de dor e infecção, devendo evitar instalação de implantes;
- Em caso de paciente com OAB, os principais objetivos são controle da dor, da infecção e da progressão da necrose óssea. O tratamento cirúrgico deve ser adiado, quando possível, pois entre a margem da lesão e o osso sadio não é facilmente determinada, já que todo o osso foi exposto à medicação. Há menor previsibilidade quanto ao reparo tecidual desse tipo de paciente, em resposta ao tratamento cirúrgico. O potencial risco de agravamento do caso e falha na instalação de implante deve ser conhecido tanto por cirurgião-dentista como por paciente.

Owoshoet al. (2018) realizaram um levantamento do histórico de casos do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. No período entre março de 1998 e setembro de 2016, um total de 273 pacientes (153 mulheres, 120 homens) foram diagnosticados com OAB. Mais da metade dos pacientes (n=157; 58%) que desenvolveram OAB teve um histórico de trauma dentoalveolar (extração dentária, cirurgia periodontal ou instalação de implantes). O estudo encontrou uma diferença entre número de doses administradas antes do início da OAB, sendo que ácido zoledrônico (14 doses) apresentou desenvolvimento mais precoce em relação ao pamidronato (33,5 doses). Outro objetivo desse estudo foi investigar o papel da avaliação dentária pré-medicação (ADPM) na prevenção da OAB durante o período de 10 anos. Houve

uma diferença significativa de incidência da doença, sendo que pacientes que receberam o ADPM tiveram uma diminuição de 12 vezes na incidência de OAB em comparação aos pacientes que não receberam o ADPM, o que comprova a eficácia na redução da doença. Estudos pioneiros sobre ADPM, como o de Dimopoulos et al. (2009) com 128 pacientes mostraram queda na incidência de OAB de 23% em pacientes que não realizaram ADPM para 7% em pacientes que utilizaram a ADPM. Outro estudo pioneiro nesse assunto foi o de Ripamonti et al. (2009), onde 966 pacientes foram comparados e a incidência de OAB foi de 3,2% em pacientes que não receberam a ADPM, enquanto em pacientes que receberam a ADPM a incidência foi de 1,3%. Estudos similares, como de Bonaccini et al. (2011) e Bramati et al. (2015) com 282 e 212 pacientes, respectivamente, demonstraram uma redução na incidência de OAB de 10,8% e 8,6%, respectivamente, para 0% após implementação do ADPM. Nesse estudo de Owosho et al. (2018), há um maior número total de pacientes (n=2216) e mantem a diminuição da incidência da doença de 10,5% em pacientes que não receberam o ADPM para 0,9% em pacientes que receberam ADPM. A avaliação dentária pré-medicação (ADPM) tem como objetivo informar os pacientes sobre o potencial risco oral associado a esses medicamentos, fornecer instruções detalhadas de higiene oral, aconselhamento nutricional e orientações sobre a necessidade de evitar, sempre que possível, procedimentos odontológicos invasivos após o início da terapia com a medicação. Durante a visita é realizado exame clínico e radiográfico. Além disso, é indicado que o tratamento dentário seja concluído pelo menos 14 a 21 dias antes do início da terapia medicamentosa. São feitos acompanhamentos periódicos nos pacientes a cada 3 meses, nos primeiros 2 anos de tratamento, e a cada 6 meses após 2 anos de terapia.

3 Discussão

De acordo com a literatura, a OAB possui alguns estágios de desenvolvimento e sempre estratégias de tratamento devem ser adotadas em momento oportuno para obter sucesso, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e diminuir morbidades.

A maioria dos estudos em animais possui duração relativamente curta, o que dificulta o esclarecimento total da doença, já que os bifosfonatos podem permanecer e se manifestar nos humanos após longo período de tempo.

Os bifosfonatos podem permanecer no tecido ósseo por até 12 anos após descontinuidade ou término do tratamento. Com isso, a doença pode se desenvolver mesmo após a interrupção da terapia, sendo necessário um acompanhamento rigoroso desses pacientes em longo prazo. (LIN; RUSSELL; GERTZ, 1999)

A instalação de implantes dentários em pacientes em uso de bifosfonatos por via oral tem sido muito discutida em diversos estudos, já que apresentam resultados variados. Por exemplo, em estudo realizado por Jeffcoat et al. (2006) foi comparada a taxa de sucesso entre implantes instalados em pacientes que utilizavam bifosfonatos, com média de uso de 3 anos, e o grupo controle e não obtiveram diferenças significativas entre os grupos. Enquanto em pesquisas como a de López-Cedrúnet et al. (2014) houve relato de OAB associada à instalação de implantes dentários, neste caso os pacientes utilizavam alendronato (via oral). Dessa forma, a utilização de bifosfonatos por via oral também gera risco de desenvolvimento a OAB, a qual pode ser influenciada pelo tempo de administração e dosagem do fármaco e deve ser avaliada a necessidade/oportunidade de intervenção no paciente.

A instalação de implantes dentários em pacientes em uso de bifosfonatos por via intravenosa tem tido contra indicação absoluta, pois a potência do fármaco e a menor resposta ao trauma do paciente aumentam os riscos de desenvolvimento da OAB (MARX; CILLO; ULLOA, 2007; SHIROTA; NAKAMURA, A.; MATSUI Yet al., 2009; SVERZUT et al., 2012).

A utilização de antibióticos como forma de prevenção também apresenta divergências na literatura, já que há dificuldades de associar quais bactérias bucais estão ligadas ao desenvolvimento da doença. Há diversos fármacos e posologias,

de acordo com cada autor. Saia et al. (2010) recomendaram a utilização do grupo das penicilinas, já que possuem amplo espectro de ação, incluindo o *Actinomyces*. Esposito et al (2008) recomendaram a utilização tanto amoxicilina, cefalosporinas e clindamicina, como boas alternativas de antibioticoterapia. Apesar da variedade de fármacos a serem utilizados, cabe ao profissional ter bom senso na tomada de decisão, visto que sempre que o paciente estiver em condição que possa dar origem a um quadro infeccioso, a profilaxia antibiótica auxilia no sucesso do tratamento.

A mensuração do risco de desenvolvimento da doença realizada através da análise dos níveis de CTx (telepeptídeo C-terminal) também é um tema que apresenta divergências. Os níveis séricos de CTx indicam alto risco de desenvolvimento de OAB em níveis inferiores a 100 pg/mL, risco moderado em níveis entre 100 e 150 pg/mL e risco mínimo em valores acima de 150 pg/mL. No entanto, a literatura ressalta que o exame é auxiliar e não deve ser considerado fator determinante para realização de procedimentos cirúrgicos em pacientes que utilizam bifosfonatos. (RUSSEL, 2007; BORTONLINI, 2009; VALERO et al., 2010).

Alguns trabalhos, como o realizado por Angiero et al (2009), indicam bons resultados de bioestimulação a laser no tratamento das lesões de OAB, porém ainda não há consenso sobre tipo de laser, frequência e tempo de aplicação, o que indica a necessidade de mais estudos na área.

Há outras formas de tratamento da OAB, como terapias que incluem oxigenação hiperbárica. No entanto, ainda há embasamentos pouco consistentes com resultados controversos quanto à eficácia. (MARX et al, 2005; ANGUITA et al, 2006)

Apesar de muitos trabalhos relatarem baixa incidência de OAB, os números tendem a aumentar, já que cada vez mais pacientes estão em tratamento com esse grupo de fármacos e que a medicação tem efeito cumulativo e de duração longa no tecido ósseo.

O uso de medidas preventivas, como a avaliação dentária pré-medicação (ADPM), é uma estratégia eficaz para o gerenciamento de pacientes de risco do OAB, já que o manejo clínico de pacientes com OAB permanece controverso.

4 Conclusão

Através dessa revisão literária conseguimos abordar tópicos da osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos ligados a implantodontia que são de fundamental importância para o estabelecimento de protocolos de prevenção e tratamento da doença.

O cirurgião-dentista deve se atentar a realização de uma anamnese adequada dos pacientes, sendo fundamental ressaltar qual doença em tratamento e o quadro sistêmico do paciente, tempo de exposição ao fármaco, via de administração, tempo que a droga permanece no organismo e se atentar a possíveis traumas na mucosa oral, já que são fatores indutores do desenvolvimento da doença. Somente com a correta mensuração do risco de desenvolvimento a doença será possível realizar o manejo mais seguro do paciente.

Os médicos responsáveis pelo tratamento com bifosfonatos devem solicitar exames odontológicos prévios ao início da terapia, o que diminuiria significativamente diminuiria a incidência da doença.

Além disso, ambos profissionais devem alertar os pacientes quanto aos riscos da doença, já que com a conscientização é possível aumentar a prevenção e/ou realizar o diagnóstico mais precocemente.

4. Referências bibliográficas

- AAOMS. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, p. 369-376, 2007.
- ANGIERO, F. et al. Osteonecrosis of the jaws caused by biofosfonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. **Lasers Med. Sci.**, London, v. 24, no. 14, p. 849-856, 2009.
- ANGUITA, T. et al. Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. **Revista Médica de Chile**, v. 134, n. 9, p. 1161-1165, 2006.
- ASSEL, L. A. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, no. 5, p. 35-43, 2009.
- BAGAN, J. et al. Recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Valencia, v. 12, no. 5, p.336-340, 2007.
- BELL, B. M.; BELL, R. E. Oral Bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 13, no. 12, p.1022-1024, 2008.
- BIASOTTO, M. et al. Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 64, n. 6, p. 348-354, 2006.
- BRAMATI, A. et al. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. **Journal of bone and mineral metabolism**, v. 33, n. 1, p. 119-124, 2015.
- BRANEMARK, P. I. et al. Intra osseous Anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. **Scand. J. P. Reconst. Surg.**, Stockholm, v. 3, no. 2, p. 81-100, 1969

- BONACINA, R et al. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. **J CanDentAssoc**, v. 77, n. 5, p. b147, 2011.
- BORTOLINI, M. P. Bisfosfonatos na odontologia. 2009. Tese (Doutorado) - Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2009.
- BROZOSKI, M. A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 265-270, 2012.
- CASTRO, L F et al. Bifosfonatos (BFs) como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. **Química Nova**, p. 456-460, 2004.
- COELHO, A I; DE SOUSA GOMES, P; FERNANDES, M H. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Parte I: etiologia e apresentação clínica. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 51, n. 2, p. 95-101, 2010.
- CURI, M. M. et al. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 65, n. 2, p. 349-355, 2007.
- DANNEMANN, C. et al. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. **Bone**, v. 40, n. 4, p. 828-834, 2007.
- DAVIES, J. E. In vitro modeling of the bone/implant interface. **Anat. Rec. Suppl.**, New York, v. 245, no. 2, p. 426-445, 1996
- DIEGO, R et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v. 103, n. 3, p. e1-e5, 2007.
- DIMOPOULOS, M. A. et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. **Annals of Oncology**, v. 20, n. 1, p. 117-120, 2008.

ENGROFF, S. L.; KIM, D. D. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 65, n. 11, p. 2374-2385, 2007.

ESPOSITO, M. et al. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2008.

FERNÁNDEZ, A. A. et al. Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. **J Clin Periodontol**.v.42, n 2, p. 190-5, 2015.

FLIEFEL, R. et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 44, n. 5, p. 568-585, 2015.

FONTENELE, J W N et al. Bifosfonatos associados à osteonecrose dos maxilares: uma análise bibliométrica. **Revista Bahiana de Odontologia**, v. 8, n. 4, p. 117-124, 2017.

GEGLER, A. et al. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. **Rev Bras Cancerol**, v. 52, n. 1, p. 25-31, 2006.

GRANT, B. M. et al. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 66, no. 7, p. 223-230, 2008.

HEWITT, C; FARAH, C. S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 36, n. 6, p. 319-328, 2007

HUGHES, D. E. et al. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. **The Journal of clinical investigation**, v. 83, n. 6, p. 1930-1935, 1989.

HUGHES, David E. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 10, n. 10, p. 1478-1487, 1995.

JEFFCOAT, M. K. et al. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. **Int. J. Oral Maxillofac. Impl.** Lombard, v. 21, n. 3, p. 349-353, 2006

JOHNSON, L. R. **Fundamentos de fisiologia médica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 502-511

KOKA, S.; BABU, N. M. S.; NORELL, A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v. 54, no. 3, p. 108-111, 2010.

LAM, D. K. et al. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. **Journal of the Canadian Dental Association**, v. 73, n. 5, 2007.

LANDESBURG, R et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 66, n. 5, p. 839-847, 2008.

LEE, J. J. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of yearly zoledronic acid: report of 2 cases. **Head & Neck**, New York, v. 35, no. 1, p. 06-10, 2013.

LIN, J. H.; RUSSELL, G.; GERTZ, B. Pharmacokinetics of alendronate: an overview. **International Journal of Clinical Practice. Supplement**, v. 101, p. 18-26, 1999.

LOPES, I.; ZENHA, H.; COSTA, H.; BARROSO, J. Osteonecrose da Mandíbula associada ao uso de bisfosfonatos. **ArqMed**, v. 23, n. 4, pp. 181-185, 2009.

LÓPEZ-CEDRÚN, J. L. et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 51, n. 8, p. 874-879, 2013.

MANFREDI M. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** Copenhagen, v. 40, no. 3, p. 277-284, 2011.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.

MARX, R. E.; CILLO, J. C.; ULLOA, J. J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. **J. oral. Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, n. 12, p. 2397-2410, 2007.

MARX, R. E et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J. oral. Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 63, no. 11, p. 1567-1575, 2005.

MASHIBA, T. et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. **J Bone Miner Res**, New York, v. 15, no. 4, p. 613-620, 2000.

MIGLIORATI, C. A. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 99, n. 2, p. 135, 2005.

MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **The Journal of the American Dental Association**, v. 136, n. 12, p. 1658-1668, 2005A

MIGLIORATI, C. A. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. **Cancer**, v. 104, n. 1, p. 83-93, 2005B

MISCH, C. E. **Implantes dentais contemporâneos**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.1102, 2009.

- MURAKAMI, H. et al. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. **Bone**, v. 17, n. 2, p. 137-144, 1995.
- NAERT, I.; GIZANI S.; VAN STEENBERGHE, D. Rigidly splinted implants in the resorbed maxilla to retain a hinging overdenture: A series of clinical reports for up to 4 years. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v. 79, no. 2, p. 156-164, 1998
- OWOSHO, A. A. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloankettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 5, p. 440-445, 2018
- PASSERI, L. A. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 401-7, 2011
- RATH, N. C. et al. Factors regulating bone maturing and strenght in poultry. **Poultry Sci.**, College Stations, v.79, no.7, p.1024-1032, 2000.
- RIPAMONTI, C. I. et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. **Annals of Oncology**, v. 20, n. 1, p. 137-145, 2008.
- RODAN, G. A.; FLEISCH, H. A. Bisphosphonates: mechanisms of action. **The Journal of clinical investigation**, v. 97, n. 12, p. 2692-2696, 1996.
- RODAN, G. A.; RESZKA, A A. Bisphosphonate mechanism of action. **Current molecular medicine**, v. 2, n. 6, p. 571-577, 2002.
- ROGERS, M. J. et al. Factors regulating bone maturing and strenght in poultry. **Poultry Sci.**, College Station, v. 79, no. 7, p. 1024-2032, 2000.
- RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **Journal of oral and maxillofacialsurgery**, v. 62, n. 5, p. 527-534, 2004A

RUGGIERO, S. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonate medications: a report of 60 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 98, n. 2, p. 196-197, 2004B

RUGGIERO, S. L. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. **Journal of oncology practice**, v. 2, n. 1, p. 7-14, 2006.

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.

RUSSELL, R. G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. **Pediatrics**, Oxford, v. 119, n.2, p. 150-165, 2007.

SAHNI, M. et al. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. **The Journal of clinical investigation**, v. 91, n. 5, p. 2004-2011, 1993.

SAIA, G. et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. **J. Oral Maxillofac. Surg.** Philadelphia, v .68, no. 4, p. 797-804, 2010.

SATO, M. et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. **The Journal of clinical investigation**, v. 88, n. 6, p. 2095-2105, 1991.

SERRA, M. P.; LLORCA, C. S.; DONAT, F. J. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: a review and update. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 13, n. 12, p. p. 755-760, 2008.

SHIROTA, T.; NAKAMURA, A.; MATSUI Y. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: Report of a case. **Clin.Oral Implants Res.**, Copenhagen, v. 20, no. 10, p. 1402 – 1408, 2009.

SVERZUT, C. E. et al. Mandibular bisphosphonate-related osteonecrosis after dental implant rehabilitation: a case report. **Implant.Dent.**, Baltimore, v. 21, no. 6, p. 449-453, 2012.

VALERO, A. M. Implant treatment in patients with osteoporosis. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Valencia, v. 15, no. 1, p. 52-57, 2010.

WATSON, R. et al. Prosthodontic treatment, patient response, and the need for maintenance of complete implant-supported overdentures: an appraisal of 5 years of prospective study. **Int. J. Prosthodont**, Lombard, v. 10, no. 4, p. 345-354, 1997.

WOO, S-B; HELLSTEIN, J. W.; KALMAR, J. R. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **Annals of internal medicine**, v. 144, n. 10, p. 753-761, 2006.

ZUAZAGA, D. P. et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 11, p. 76-9, 2006.