

FACULDADE FACSETE

MARIANA DOFF SOTTA

BIFOSFONATOS: SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA E COM
A OSTEONECROSE DOS MAXILARES

CURITIBA

2016

MARIANA DOFF SOTTA

BIFOSFONATOS: SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA E COM
A OSTEONECROSE DOS MAXILARES

Monografia apresentada ao curso de Especialização *Lato Sensu*, como requisito parcial a para a conclusão do Curso de Especialização em Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. João Rodrigo Sarot

Co-orientador: Prof. Dr. Walter Nascimento

CURITIBA

2016

FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS

Monografia intitulada **“Bifosfanatos: Sua Relação com a Implantodontia e com a Osteonecrose dos Maxilares”** de autoria da aluna **Mariana Doff Sotta**, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:


Prof. Dr. João Rodrigo Sarot
Orientador


Prof. Dr. Walter Rosa do Nascimento Junior


Prof. Dr. Anderson Petrauskas

RESUMO

Os bifosfonatos são medicamentos comumente prescritos no tratamento de doenças do metabolismo ósseo. Entretanto, sua utilização tem sido relacionada como um possível agente causador da osteonecrose maxilar. Com maior frequência, a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso do bifosfonato ocorre após tratamentos bucais invasivos, incluindo a instalação de implantes dentários. O objetivo desta revisão de literatura é discutir os aspectos relacionados ao uso do bifosfonato, sua composição, os tipos encontrados no mercado e seus mecanismos de ação. E, também, reunir informações sobre sua consequência mais grave para a prática odontológica, a osteonecrose dos maxilares, e sua relação com a implantodontia.

Palavras chaves: Bifosfonatos; Osteonecrose dos maxilares; Implantodontia

ABSTRACT

Biophosphonates are drugs commonly prescribed for the treatment of bone metabolism diseases. However, its use have been associated as a possible causer agent of the maxilar osteonecrosis. Frequently, the biophosphonate-related maxilar osteonecrosis occurs after invasive bucal treatments, including the insertion of dental implants. The purpose of this literature review is to discuss aspects related to the use of biphosphonates, its composition, comercial types and mechanisms of action. And, also, get together information about its serious consequence to the dental practice, the maxilar osteonecrosis, and its relation with implantodology.

Keywords: Biophosphonate, Maxilar Osteonecrosis, Implantodology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Processo de Remodelagem Óssea.....	13
Figura 2 - Diferença do Pirofosfato Inorgânico e do Bifosfonato.....	15
Figura 3 - Estrutura Química do Bifosfonato.....	15
Figura 4 - Estrutura Química dos Bifosfonatos de 1º geração.....	16
Figura 5 - Estrutura Química dos Bifosfonatos de 2º geração.....	17
Figura 6 - Estrutura Química dos Bifosfonatos de 3º geração.....	17
Figura 7 - Mecanismo de ação dos bifosfonatos não-nitrogenados.....	19
Figura 8 - Mecanismo de ação dos bifosfonatos nitrogenados.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos Bifosfonatos Disponíveis no Mercado Brasileiro.....	18
--	----

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	08
2- PROPOSIÇÃO.....	10
3- REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1-Tecido Ósseo.....	11
3.2-Bifosfonatos.....	13
3.2.1-Composição.....	14
3.2.2-Tipos de Bifosfonatos.....	16
3.2.3-Mecanismo de Ação.....	18
3.3-Osteonecrose dos Maxilares.....	20
3.3.1-Etiopatogenia.....	22
3.3.2-Marcador da Remodelação Óssea.....	24
3.3.3-Tratamento.....	25
3.4-Bifosfonatos e Implantodontia.....	28
4- DISCUSSÃO.....	32
5- CONCLUSÃO.....	34
6-REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são medicamentos sintéticos análogos estáveis dos pirofosfatos, (espanhol) utilizados para supressão da remodelação óssea, primariamente através de efeitos inibitórios nos osteoclastos.^{7, 8, 9, 27, 48}

Podem ser administrados por via oral ou intravenosa.^{7, 8, 9} Os bifosfonatos orais são utilizados no tratamento de doenças do metabolismo ósseo, como doença de Paget, osteoporose e osteopenia. Já a terapêutica intravenosa é realizada no tratamento de hipercalecemia malignas e complicações esqueléticas em pacientes portadores de mieloma múltiplo e câncer de mama, próstata, pulmões e outros tipos.^{8, 9, 48}

Apesar de todos os efeitos benéficos, a administração dos bifosfonatos tem sido relacionada com um efeito adverso grave de grande importância para a prática odontológica, a Osteonecrose dos Maxilares.^{27, 28, 34}

A osteonecrose dos maxilares é caracterizada por necrose e exposição óssea na maxila e/ou mandíbula por mais de 8 semanas.²⁷ Sendo que a maior parte, de acordo com os casos relatados, ocorre em região posterior de mandíbula.⁹

O desenvolvimento desta patologia está diretamente relacionado a alguns fatores de risco, como a via de administração da droga, o tempo de uso da medicação, as intervenções odontológicas, tratamento quimioterápico, doença periodontal, tabagismo, uso de corticoides e diabetes. No que diz respeito à via de administração, é relatada uma maior prevalência relacionada com a terapêutica intravenosa. E, na maior parte dos casos tem sido diagnosticada após procedimentos dentários, como exodontias. Com menor frequência, pode ocorrer de forma espontânea.^{8, 27, 34, 50}

Os relatos de osteonecrose dos maxilares após a instalação de implantes dentários tem se tornado cada vez mais frequentes⁵², ressaltando a importância da atualização dos profissionais da área da implantodontia acerca deste tema tão controverso.

A osteonecrose dos maxilares é uma condição relativamente nova e as consequências do uso do bifosfonato na prática odontológica ainda não estão completamente elucidadas.²⁷

2. PROPOSIÇÃO

Esta revisão de literatura tem como objetivo reunir os aspectos relacionados ao uso do bifosfonato, sua composição, os tipos encontrados no mercado e seus mecanismos de ação. E, também, reunir informações sobre sua consequência mais grave para a prática odontológica, a osteonecrose dos maxilares e sua relação com a implantodontia.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. *Tecido Ósseo*

O tecido ósseo humano é um tecido metabolicamente ativo, ou seja, está em constante processo de remodelação. Ele é composto por três tipos de célula: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. As principais células responsáveis por essa remodelação constante são os osteoblastos e osteoclastos, e essa tem como objetivo a manutenção da resistência e da capacidade de sustentação do esqueleto humano (FERNANDES et al, 2005).

Os osteoblastos estão associados ao processo de osteogênese, onde são responsáveis pela deposição de materiais proteicos na matriz óssea, levando esta à mineralização (FERNANDES et al, 2005) .

Os osteoclastos são monócitos fusionados. Histologicamente estes aparecem como células gigantes multinucleadas e geralmente são encontradas em escavações superficiais. Eles tem como função a reabsorção óssea. Eles desempenham sua função através da destruição da matriz óssea onde há a necessidade de remodelação (FERNANDES et al, 2005) (MARX & GARG, 1998).

Os osteócitos encontram-se localizados profundamente nas fibras protéicas da matriz óssea e, provavelmente, estão envolvidos na homeostase do cálcio plasmático (FERNANDES et al, 2005).

Os osteoblastos secretam cristais de hidroxiapatita numa matriz de colágeno, que se transforma numa matriz mineralizada, que envolve os osteócitos. O osteócito é uma célula terminal com um tempo de vida de aproximadamente 150 dias. Uma vez que seu tempo de vida acaba, o osteócito não consegue mais manter estável a matriz mineral que o rodeia, desenvolvendo então microfraturas nesta matriz. A reabsorção fisiológica do osso degrada apenas osso que não é mais vital e libera citocinas como BMP (Proteína Morfogenética Óssea) e IGF1 e IGF2 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 e 2), que geralmente induzem a diferenciação de células-tronco mesenquimais e osteoblastos pré-mitóticos em osteoblastos

formadores de osso. A reabsorção óssea, em níveis fisiológicos, é vital para a viabilidade óssea e para o turnover ósseo (MARX, 2003).

Ao longo da vida, a massa óssea está continuamente sendo renovada, essa renovação é um equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea. Para gerar esse equilíbrio existe o processo de remodelação óssea. Acredita-se que o mecanismo deste processo se inicie através dos osteócitos, localizados profundamente no osso mineralizado, que liberam enzimas que ativam as células de revestimento do osso velho. Por sua vez, as células de revestimento fazem o recrutamento e diferenciação dos pré-osteoclastos e, também, fazem a remoção, através da colagenase, de uma fina camada externa de osteóide não-mineralizado, também conhecida como membrana endosteal. Os osteoclastos maduros iniciam o processo de reabsorção desenvolvendo uma borda pregueada que libera enzimas proteolíticas, que tem como papel dissolver a matriz orgânica osteóide, e diversos ácidos, que provocam a dissolução dos sais ósseos. Conforme o osso velho é reabsorvido pelos osteoclastos os produtos gerados por esta dissolução são eliminados pelos macrófagos. E a dissolução da matriz orgânica permite a liberação de fatores de crescimento. Na fase de formação, que ocorre simultaneamente nas áreas de reabsorção, o agrupamento de pré-osteoblastos atraídos pelos fatores de crescimento, liberados da matriz, atuam como agentes quimiotáticos e ainda estimulantes para sua própria proliferação. Os pré-osteoblastos produzem uma substância a qual o novo tecido vai aderir e expressam proteínas morfogênicas ósseas (BMP) responsáveis pela sua diferenciação em osteoblastos maduros. Poucos dias depois, os osteoblastos já diferenciados sintetizam o material osteóide que preenche as áreas perfuradas. A fase de mineralização se inicia 30 dias após a deposição do osteóide pelos osteoblastos, sendo finalizada após um período de 90 dias no osso trabecular e em 130 dias no osso cortical. Após todo esse processo inicia-se uma fase de repouso (figura 1). (BERNE et al., 2004; GUYTON e HALL, 2011)

A função das células ósseas é sistemicamente regulada, principalmente, pelos hormônios conhecidos como reguladores do metabolismo de cálcio: PTH (Hormônio da Paratireóide), vitamina D e calcitonina. Entretanto, existem outros hormônios que também podem interferir no metabolismo ósseo, entre eles

estão o GH, glicocorticóides, hormônios tireoidianos e sexuais (CANALIS, 1983).

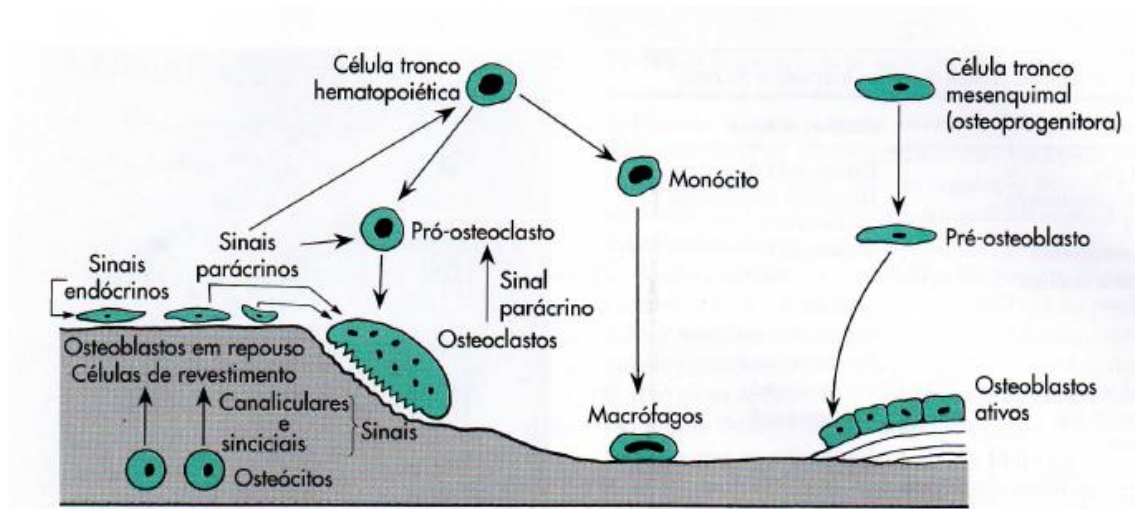


Figura 1: Processo de Remodelagem Óssea (Fisiologia. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004)

3.2. Bifosfonatos

Os bifosfonatos são uma classe de drogas conhecidas como inibidores da reabsorção óssea, seus efeitos ocorrem através da inibição dos osteoclastos e tem como consequência um aumento na densidade óssea. São consideradas drogas de primeira escolha para a terapia de doenças que afetam o metabolismo ósseo, como Osteoporose, Doença de Paget e para tumores malignos como mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e metástases ósseas decorrentes de câncer de mama e de próstata. (ROBERT e MARX, 2003) (BELL e BELL, 2008) (MADRID e SANZ, 2009)

Os bifosfonatos podem ser administrados tanto por via oral, quanto via intravenosa. A administração via intravenosa é geralmente utilizada no tratamento câncer e mieloma múltiplo, as quais exigem a estrita observância da terapia medicamentosa, e a via oral é utilizada no tratamento de doenças que ocasionam a lise óssea, como a osteoporose. No entanto, os bifosfonatos orais são prescritos com frequência e tem uma potência alta, que pode chegar próxima aos bifosfonatos administrados via intravenosa. (WONGCHUENSOONTORN et al., 2009) (CONTE; GUARNERI, 2004).

Na administração por via oral, a droga é absorvida em todo trato gastrointestinal, sendo que a melhor absorção ocorre nos segmentos do trato onde há grandes áreas de superfície. A absorção, quando administrada por via oral, geralmente é inferior a 1% da dose administrada. Existem pequenas diferenças de absorção entre os fármacos, sendo que os nitrogenados mais utilizados, como o alendronato, residronato e ibandronato, apresentam uma absorção de cerca de 0,7%. Já os bifosfonatos não nitrogenados, como o etidronato, parecem ter uma absorção maior, sendo de aproximadamente 2% (CREMERS; PAPAPOULOS, 2011).

O que não é metabolizado e/ou não se liga ao osso, tendo sido administrado tanto por via oral quanto intravenosa, é excretado através dos rins sem alteração metabólica (FLEISCH, 1998).

A farmacologia clínica dos bifosfonatos é caracterizada por uma deposição altamente selecionada nos ossos, isso ocorre devido à alta afinidade que existe entre as moléculas dos bifosfonatos e os cristais de hidroxiapatita. Uma vez depositado, o bifosfonato é liberado em pequenas quantidades na circulação durante a renovação óssea (ROGERS et al., 2000).

A meia vida dos bifosfonatos pode variar de meses a anos, e existem relatos sugerindo que eles podem ser encontrados no osso uma década após sua administração. No entanto, uma vez que um novo osso é depositado sobre a camada contendo bifosfonatos, os efeitos da droga sobre osteoclastos são diminuídos (WANG, et al, 2007).

A probabilidade da meia vida ser longa, levanta a possibilidade de eficácia clínica prolongada e risco de dano prolongado (COLÓN-EMERIC, 2006).

3.2.1. Composição

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos sintéticos e análogos estáveis dos pirofosfatos, que é um inibidor natural da reabsorção óssea, porém, por sofrer uma rápida hidrólise enzimática, não pode ser utilizado no tratamento de doenças ósseas (FERNANDES, LEITE e LANÇAS, 2005) (SANCHEZ et al. 2016).

A base química do bifosfonato consiste em um carbono central ligado a dois grupos fosfatos (P-C-P), que difere do pirofosfato que consiste em um oxigênio central ligado a dois grupos fosfato (P-O-P)(figura 2). A substituição do átomo de oxigênio pelo átomo de carbono leva a uma maior afinidade desses compostos pelo osso, promovendo sua ligação a matriz óssea mineralizada e tornando esses fármacos resistentes a atividade da fosfatase (RODAN; RESZKA,2002).

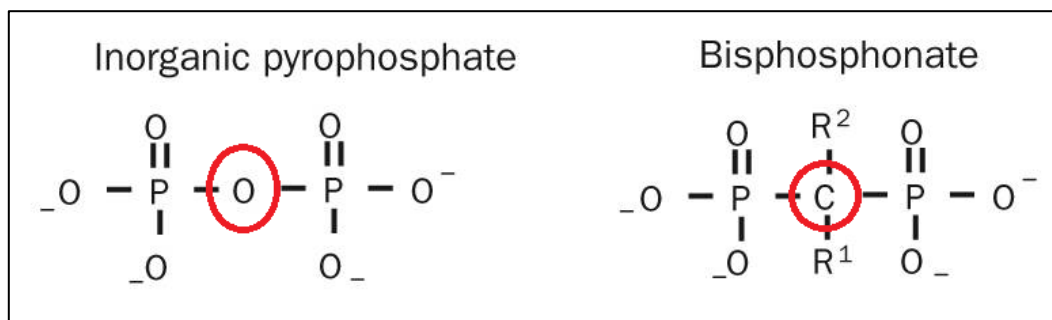


Figura 2: Diferença do Pirofosfato Inorgânico e do Bifosfonato (Drake et al., 2008)

O átomo de carbono faz 4 ligações covalentes, portanto além dos dois grupamentos fosfato, também fazem ligação duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2 (figura 3). A cadeia R1, chamada de cadeia curta, além de conferir alta afinidade ao tecido ósseo em conjunto com os grupamentos fosfato, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos bifosfonatos. Já a cadeia R2, cadeia longa, determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico (BRAUN; LACONO, 2005).

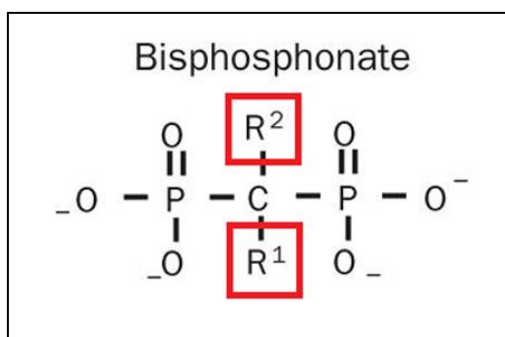


Figura 3: Estrutura Química do Bifosfonato (Drake et al., 2008)

O potencial da droga está diretamente relacionado com sua composição química. A adição de um grupamento amino no final da cadeia lateral aumenta o potencial do medicamento (FLEISCH, 2002).

Porém, segundo Fernandes, Leite e Lanças em 2005, o grupamento amino não precisa estar necessariamente no final da cadeia para que haja esse aumento na potência. (FERNANDES, 2005)

3.2.2. Tipos de bifosfonatos

De acordo com a presença ou não de nitrogênio, os bifosfonatos podem ser divididos em duas categorias: nitrogenados e não-nitrogenados (RUSSELL, 2011).

E, considerando a potência farmacológica, foram criadas três gerações de bifosfonatos. O etidronato e o clodronato fazem parte da primeira geração, a segunda geração é composta pelo alendronato e pamidronato e fazem parte da terceira geração o zoledronato e o risedronato.

A primeira geração é caracterizada pela presença de um átomo de cloro (figura 4). Na segunda geração foi adicionado um grupamento amino terminal, fazendo com que sua potência seja de 100 a 1000 vezes maior que a potencia do etidronato (figura 5). E os bifosfonatos de terceira geração são caracterizados por um anel imidazol, e podem ter uma potência de até 10.000 vezes maior que o etidronato (figura 6) (MIGLIARIO, MELLE, FUSCO e RIMONDINI, 2013).

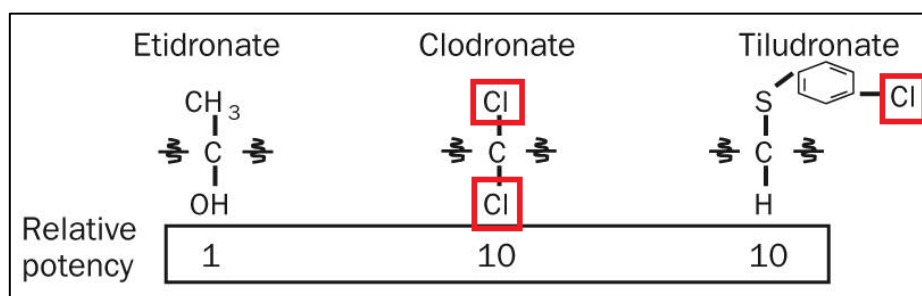


Figura 4: Estrutura Química dos Bifosfonatos de 1º geração e sua potência relativa (Drake et al., 2008)

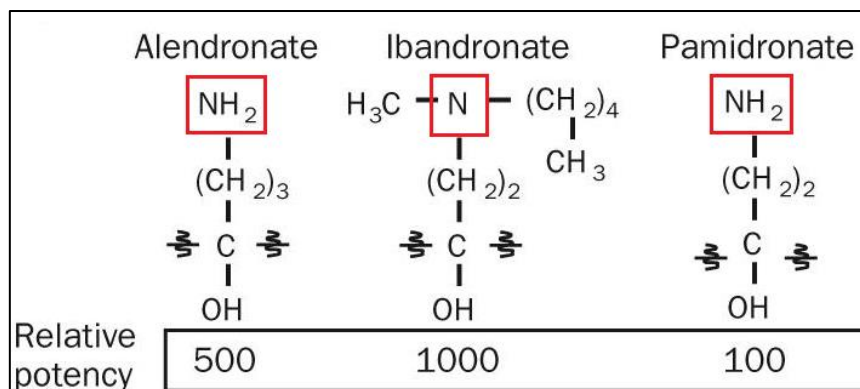


Figura 5: Estrutura Química dos Bifosfonatos de 2° geração e sua potência relativa (Drake et al., 2008)

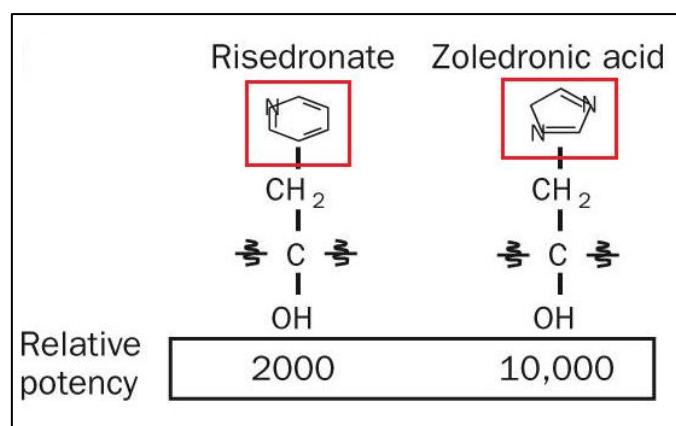


Figura 6: Estrutura Química dos Bifosfonatos de 3° geração e sua potência relativa (Drake et al., 2008)

Nome genérico	Nome comercial	Via	N	Dose	Potência	Indicações
Etidronato	Didronel	O	Não	5 mg/kg/dia 400 mg/dia	1x	Doença de Paget, prevenção ossificação ectópica
Tiludronato	Skelid	O	Não	400 mg/dia	10x	Doença de Paget
Clodronato	Bonefos	O IV	Não	300 mg/dia	10x	Neoplasias
Pamidronato	Aredia	IV	Sim	60 mg	100x	Hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástase de câncer de mama, próstata e pulmão
Alendronato	Fosamax	O	Sim	70 mg/sem 10 mg/dia	500x	Osteoporose
Ibandronato	Bonvida	O	Sim	150 mg/mês	1000x	Osteoporose
Risedronato	Actonel	O	Sim	35mg/sem 5mg/dia	2000x	Osteoporose, doença de Paget
Zoledronato	Zometa Aclasta	IV	Sim	5 mg (dose única)	10000x	Hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástase de câncer de mama, próstata e pulmão, osteoporose

Tabela 1: Características dos Bifosfonatos Disponíveis no Mercado Brasileiro
N = nitrogenado ou não nitrogenado; IV = intravenoso; O=oral; Potência = comparada ao Etidronato (Autoria Própria)

3.2.3. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos bifosfonatos está diretamente relacionado com a presença ou não do nitrogênio em sua estrutura química. (GREEN,2004).

Ambas as formas de bifosfonatos, que ficam contidos nas estruturas mineralizadas do osso, são liberadas durante a reabsorção. Após o processo de liberação, os bifosfonatos, são incorporados pelos osteoclastos. (BENFORD et al, 1999)

Os bifosfonatos não-nitrogenados são metabolizados pelos osteoclastos e passam a ser substrato na síntese de análogos não-hidrolisáveis de adenosina trifosfato (ATP) (BENFORD et al, 1999).

O acúmulo intracelular destes análogos é citotóxico para os osteoclastos, isso ocorre devido à inibição de vários processos ATP dependentes, levando os osteoclastos à apoptose (figura 7) (DRAKE, CLARKE, KHOSLA, 2008).

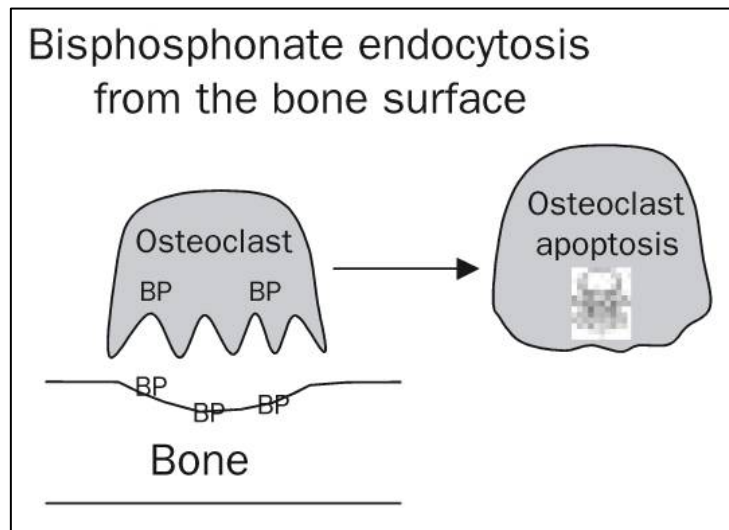


Figura 7: Mecanismo de ação dos bifosfonatos não-nitrogenados (Drake et al., 2008)

Os bifosfonatos nitrogenados se ligam e inibem a atividade da farnesil difosfonato sintase, que é uma enzima regulatória importante no caminho do mevalonato. O caminho do mevalonato é identificado como o caminho que lidera a produção do colesterol, outros esteróis e isoprenóides lipídicos (figura 8) (DRAKE, CLARKE, KHOSLA, 2008).

A inibição desse caminho impede a maioria das modificações pós-translacionais, incluindo aquelas necessárias para promover o transporte vesicular intracelular adequado. Sem transporte adequado, os osteoclastos são incapazes de formar prolongamentos citoplasmáticos essenciais na reabsorção óssea (ALAKANGAS et al, 2002).

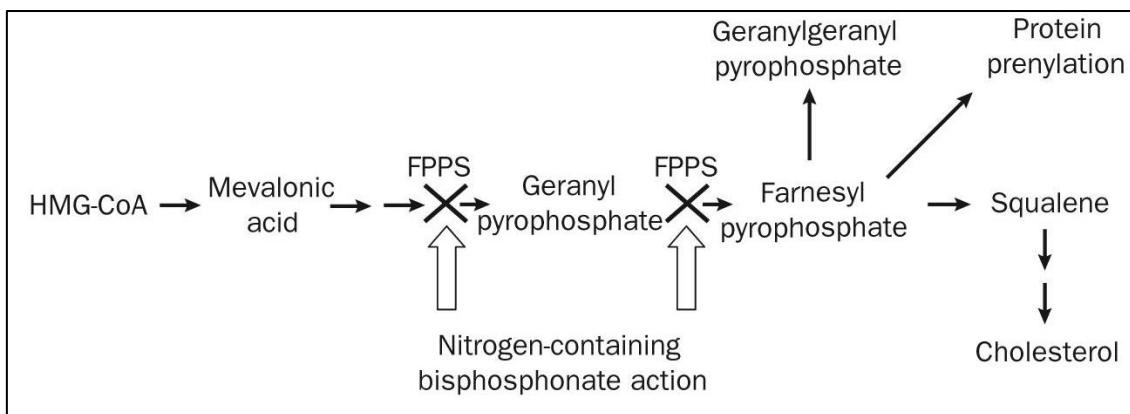


Figura 8: Mecanismo de ação dos bifosfonatos nitrogenados (Drake et al., 2008)

3.3. Osteonecrose dos maxilares

Os bifosfonatos são encontrados em níveis maiores nos maxilares humanos do que no resto do esqueleto, isso ocorre porque a renovação óssea nos maxilares é mais constante (BORROMEO, TSAO, DARBY, EBELING, 2011).

A osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos (BRONJ: Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw) é uma condição adversa rara (LO et al., 2010).

Ela é caracterizada por um conjunto de três fatores: a necessidade de tratamento prévio ou atual com bifosfonatos; ausência de histórico de radioterapia ou metástase na região dos maxilares; e a presença de osso exposto ou fístula intra ou extraoral persistentes por mais de oito semanas (RUGGIERO et al. 2014).

A maioria dos casos de BRONJ está associado ao uso de bifosfonatos nitrogenados intravenosos, como o ácido zoledrônico e pamidronato (MARX, et al, 2005).

E de acordo com Lo et al., aproximadamente 5% dos casos de BRONJ estão associados aos bifosfonatos orais nitrogenados (LO et al, 2010).

As lesões podem ocorrer espontaneamente, no entanto a maioria dos casos ocorre após tratamentos bucais invasivos, como extrações, cirurgias periodontais, instalação de implantes dentários, entre outros. Existem também

relatos de que a BRONJ está associada com a presença de doença periodontal (LAZAROVICI, et al, 2009).

De acordo com a American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons, 2014, a osteonecrose dos maxilares pode ser dividida em 5 estágios:

- Pacientes de risco: pacientes sem exposição óssea e assintomáticos, mas que fizeram/fazem o uso de bifosfonatos, tanto orais quanto intravenosos;
- Estágio 0: sem evidência clínica de necrose óssea, mas com sintomas e achados clínicos e radiológicos não específicos. São sintomas a odontalgia sem causa odontogênica, dor óssea no corpo da mandíbula, dor sinusal e alterações neurosensoriais. Clinicamente podemos observar a perda dental sem a presença de doença periodontal e fístula intra-oral não associada à necrose pulpar. E radiograficamente observamos perda de osso alveolar sem presença de doença periodontal, padrão do osso trabecular alterado, regiões de osteosclerose envolvendo o osso alveolar e/ou osso basilar e espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura e diminuição do tamanho do espaço do ligamento);
- Estágio 1: pacientes assintomáticos com osso exposto e necrótico ou fístula que provém do osso, porém sem infecção. Neste estágio podem ser encontrados os mesmos achados radiográficos do estágio 0;
- Estágio 2: osso exposto e necrótico ou fístula que provém do osso com evidência de infecção. Pacientes neste estágio geralmente são sintomáticos. Podendo também, apresentar as mesmas alterações ósseas;
- Estágio 3: também apresenta osso exposto e necrótico , com evidência de infecção. Além disso, é necessário que apresente também mais um sintoma entre os descritos abaixo:
 - osso exposto e necrótico que se estende além do osso alveolar;
 - fratura patológica;
 - fístula extra-oral;

- comunicação buco-sinusal;
- osteólise, que se estende até a borda inferior da mandíbula ou até o seio maxilar (RUGGIERO et al, 2014).

Num estudo desenvolvido na Austrália, envolvendo 368 relatos de osteonecrose nos maxilares associado ao uso de bifosfonato, foi detectado que uma pequena proporção dos pacientes fazia uso de bifosfonatos via oral para tratamento de osteoporose. E que 94% dos casos eram em pacientes que apresentavam mieloma múltiplo ou metástase óssea e recebiam bifosfonatos intravenosos. O estudo também relatou que 60% dos casos foram precedidos de um procedimento odontológico cirúrgico (ADRAC, 2005).

Segundo MARX, et al, 2005, o tempo de indução média para exposição óssea clínica e sintomas em pacientes que faziam uso de bifosfonatos foi de 14,3 meses para aqueles que receberam pamidronato, 9,4 meses para aqueles que receberam o zolendronato, e 3 anos para aqueles que receberam alendronato.

Já em um estudo realizado por YAROM et al, 2007, mostrou que, antes do alendronato ser responsável pelo desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares, é necessário o uso semanal de 70mg da droga por aproximadamente 4,1 anos.

LAZAROVICI et al 2009, diagnosticaram, após 27 meses de uso do ácido zolendrônico, 48 meses de pamidronato e 67 meses de alendronato, o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

O risco de osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos parece estar associado ao aumento da duração do tratamento com bisfosfonatos. Um risco maior em bifosfonatos orais ocorre quando a terapêutica é utilizada por mais de três anos. Porém, ainda são necessários mais estudos para confirmar essa associação, pois não há evidências científicas suficientes (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2014)

3.3.1. Etiopatogenia

Existem diversas teorias em relação ao mecanismo pelo qual se desenvolve a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos, porém ainda não estão completamente elucidadas.

Segundo MARX, et al., 2005, os maxilares apresentam uma alta taxa de remodelamento ósseo, devido as suas atividades diárias e a presença dos elementos dentários, que fazem com que seja obrigatória a remodelação óssea ao redor do ligamento periodontal. Além disso, comparado com outros ossos do corpo humano, os maxilares possuem uma grande massa medular e, por consequência, um grande aporte sanguíneo. Assim, acredita-se que os bifosfonatos se concentram em grandes quantidades na região bucomaxilofacial. A presença de doenças crônicas, tratamentos dentários invasivos, uma camada de mucosa muito fina recobrando o osso e uma alta concentração de bifosfonatos concentrados nessa região anatômica, faz com que a osteonecrose se manifeste nos maxilares com maior incidência. Ainda de acordo com MARX, et al, 2005, os osteoblastos e os osteócitos têm uma vida média de apenas 150 dias. Quando ocorrer a sua morte, a matriz mineral não for reabsorvida pelos osteoclastos, o osso se torna acelular e necrótico. Os pequenos capilares presentes no interior do osso involuem e o osso se torna avascular. Portanto, se houver um colapso espontâneo da mucosa de revestimento, alguma forma de injúria, ou uma cirurgia invasiva nos maxilares, estes podem levar o osso necrótico a ficar exposto ao ambiente bucal, impedindo a sua cicatrização.

Segundo MIGLIORATI et al, 2005 , com o uso de bifosfonatos a reabsorção óssea torna-se profundamente suprimida, até um ponto em que sua taxa de renovação se torna mínima. Isto faz com que o osso não seja capaz de reparar as microfraturas que ocorrem diariamente e fique mais frágil. Na cavidade bucal, os maxilares estão constantemente sujeitos a forças mastigatórias, exigindo assim uma maior sua taxa de renovação e remodelação óssea comparados aos outros ossos humanos.

KIM et al, 2010, relataram que os osteócitos são células de semi-vida longa e em condições normais são substituídos quando se dá a renovação óssea. A supressão da reabsorção óssea causada pelos bifosfonatos impede a renovação dos osteócitos, conduzindo assim ao aparecimento de lacunas vazias no local. Os osteócitos e osteoblastos estão ligados entre si através de intracaniculos que desempenham um importante papel no fornecimento de nutrientes ao osso. Sendo assim, a nutrição óssea fica comprometida com o desaparecimento dos osteócitos, levando a osteonecrose. Ainda de acordo

com KIM et al, 2010, a toxicidade dos bifosfonatos para os osteócitos, é uma outra hipótese levantada. Isso pode ocorrer, porque os bifosfonatos se depositam dentro das lacunas onde estão inseridos os osteócitos e agem como substâncias tóxicas, levando a morte dessas células e a osteonecrose.

Em outra teoria, acredita-se que a bactéria *Actinomyces* pode levar a lise do osso por liberação de ácidos e proteases. Isso porque, essa é a bactéria mais frequentemente isolada nesse tipo de osteonecrose óssea. Assim, a lise óssea, não relacionada com os osteoclastos, inibe a indução da osteogênese através osteoblastos. Apesar disso, essa hipótese não apresenta grande suporte científico como causa da osteonecrose dos maxilares (KIM et al, 2010).

A literatura tem mostrado que existem fatores que podem aumentar o risco de osteonecrose em pacientes que recebem bifosfonatos incluindo: quimioterapia, terapia concomitante com corticóides, dose cumulativa de bifosfonatos, duração da terapia, presença de comorbidades médicas e dentárias, doenças infecciosas, trauma dental, pré-existência de uma doença dental e a realização de procedimentos dentários invasivos. Ocasionalmente, outros fatores de risco concomitantes podem estar presentes de forma não aparente, sendo necessário um maior número de investigações sobre a relação entre osteonecrose dos maxilares e os bifosfonatos (MARX, et al., 2005; RUGGIERO et al., 2006).

3.3.2. Marcador da remodelação óssea

O exame denominado CTX (sérum C-terminal telopeptide) é realizado através de um exame de sangue em jejum e tem a função de medir um marcador indireto da remodelação óssea, usando um peptídeo específico de ligações cruzadas de colágeno tipo I no osso. Através deste exame, pode-se correlacionar o nível de reabsorção óssea ao tempo de uso do bifosfonato oral e indicar uma recuperação de remodelação óssea se o bifosfonato oral for interrompido (MARX et al, 2007).

O colágeno tipo I é um componente orgânico estrutural do osso e é responsável por 98% do total de proteínas no osso. O fragmento de telopeptídeo em questão é clivado, a partir das principais cadeias de colágeno reticuladas, pelo osteoclasto durante a reabsorção óssea. O seu nível no

sangue é, portanto, proporcional à quantidade de reabsorção osteoclástica ocorrendo no momento em que o sangue é coletado. A avaliação do risco com relação aos valores foi visto como: o risco elevado é representado por valores inferiores a 100 pg / mL, os valores entre 100 pg / mL e 150 pg / mL representam risco moderado e acima de 150 pg / mL representa um risco mínimo. Em um estudo realizado por Marx et al. Em 2007, foi observado que os valores do CTX aumentaram entre 25,9 pg / mL a 26,4 pg / mL para cada mês após a interrupção da droga oral, indicando uma recuperação de remodelação óssea e uma orientação quanto ao momento em que possam ser realizados procedimentos com o mínimo de risco. Além disso, a interrupção da droga associada a um aumento do valor de CTX acima do limiar de 150 pg / mL foram observados para correlacionar a cicatrização óssea espontânea ou uma resposta de cura completa depois de um procedimento de debridamento (MARX et al, 2007).

3.3.3. Tratamento

RUGGIERO et al, 2004, avaliaram 63 pacientes com diagnóstico de osteomielite refratária e um histórico de tratamento crônico com bifosfonatos. Cinquenta e seis pacientes receberam bifosfonatos intravenosos por pelo menos 1 ano e sete pacientes estavam em tratamento crônico com bifosfonatos orais. As lesões típicas apresentadas eram ou um alvéolo não curado após extração ou um osso maxilar exposto, ambos foram refratários ao debridamento conservador e terapia antibiótica. A biópsia das lesões não mostrou nenhuma evidência de doença metastática. A maioria destes pacientes necessitou de intervenção cirúrgica para remover o osso envolvido.

Segundo MARX, et al 2005, para os casos que se apresentam com exposição óssea dolorosa, o controle efetivo a um estado livre de dor, sem resolução do osso exposto é de 90,1%, utilizando um regime de antibióticos, juntamente com antisséptico bucal a base de clorexidina 0,12%.

YAROM et al, 2007, sugerem antibioticoterapia com amoxicilina 1,5 a 3 g por dia ou doxiciclina 100 a 200mg e curetagem como tratamento para a osteonecrose dos maxilares

Segundo CURY et al, 2007, há uma eficácia do uso de mediadores celulares, como o plasma rico em plaquetas (PRP), associado ao debridamento cirúrgico, antibioticoterapia prolongada, irrigação com antimicrobianos e controle clínico e radiográfico para o tratamento da osteonecrose associada aos bifosfonatos. Os autores concluíram que esse protocolo de tratamento mostrou resultados aceitáveis, pois os três casos tratados evoluíram com cicatrização e cura da osteonecrose.

WANG et al, 2007, trataram com sucesso a cicatrização comprometida notada em um paciente que faz uso de bifosfonatos orais a longo prazo, através do uso de antibióticos sistêmicos, enxaguatórios bucais, e gerenciamento de defeitos agressivo, através da desintoxicação e mistura de enxerto ósseo e tetraciclina.

Já LAZAROVICI et al, 2009, concluíram que o uso a longo prazo de antibióticos e procedimentos cirúrgicos mínimos resultaram na cura completa em apenas 18% dos casos e parcial em 52% dos doentes. Entretanto, 30% não apresentaram resposta ao tratamento.

Existe também, o tratamento com oxigênio hiperbárico, que já é utilizada há 30 anos no tratamento da osteonecrose. Contudo, ainda são poucos os estudos no tratamento da osteonecrose associada aos bifosfonatos. Durante o processo, há o aumento da quantidade de oxigênio presente no sangue, permitindo assim uma maior oxigenação tanto sangue quanto nos tecidos periféricos.

Acredita-se que há redução do edema e inflamação, mobilização de células estaminais e moderação do efeito de supressão do turnover ósseo causado pelos bifosfonatos.

Os resultados de alguns estudos recentes são animadores, na utilização do oxigênio hiperbárico coadjuvante com tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos, demonstrando algumas melhorias na cicatrização da ferida e nos índices de dor no longo prazo. Contudo, a sua eficácia como tratamento único para a osteonecrose associada ao bifosfonato ainda não foi comprovada (SERRA et al, 2008).

VESCOVI et al, 2008, realizaram um estudo com 28 pacientes utilizando laser em baixa intensidade (Nd: YAG), Entre os 14 pacientes que apresentavam osteonecrose associada ao uso de bifosfonato e realizaram o

tratamento com laser, 9 demonstraram remissão completa da lesão e 3 diminuíram os sintomas, mas permaneceram com a exposição óssea. Os autores afirmam que o laser tem um potencial antimicrobiano e bioestimulador do tecido ósseo e acreditam que pode ser um auxiliar no tratamento das lesões.

PAUTKE et al, 2009, demonstraram a viabilidade da ressecção óssea guiada por fluorescência de tetraciclina no tratamento da osteonecrose. Foi realizada administração pré-operatória de 10 dias de doxiciclina em doentes que sofrem de osteonecrose dos maxilares, uma quantidade suficiente dessa medicação é incorporada no osso saudável e pode ser visualizada com lâmpada médica certificada (VELscope) emitindo luz excitante em 400 a 600nm. A vantagem de marcação óssea pré-operatória se baseia no fato de que a tetraciclina é incorporada no osso saudável (não necrótico) e é facilmente visualizada com um ideal de excitação de 390-430 nm. Em consequência, a extensão e as bordas do tecido necrótico podem ser identificadas e removidas de uma maneira reproduzível. Portanto, como na terapia da osteonecrose dos maxilares conceitos conservadores são favoráveis, o fato de que agora o osso necrótico pode ser ressecado seletivamente significa uma melhora na terapia cirúrgica conservadora dessa lesão.

MARTINS et al, 2011, compararam o efeito de três tratamentos diferentes na cicatrização da osteonecrose de 22 pacientes com câncer. Os protocolos utilizados foram: antibioticoterapia para o grupo 1, antibioticoterapia associada a intervenção cirúrgica para o grupo 2, e antibioticoterapia associada a intervenção cirúrgica, aplicação de plasma rico em plaquetas e laser de baixa intensidade para o grupo 3. Após um mês de acompanhamento, observou-se que um percentual maior de pacientes (86%) atingiu uma melhora clínica significativa, sem presença de exposição óssea no grupo 3 se comparado ao grupo 1 (0%) ou ao grupo 2 (40%)

LÓPES- CÉDRUN et al, 2013, acreditam que a ressecção óssea das lesões deve ser a mais conservadora possível. Entretanto, obtiveram altas taxas de remissão completa da osteonecrose com a remoção total do osso necrosado.

3.4. *Bifosfonatos e implantodontia*

Segundo recomendações publicadas pela AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 2006, a colocação de implantes dentários ou a regeneração óssea guiada envolve um maior risco de osteonecrose em pacientes submetidos a tratamento com bifosfonatos orais.

JEFFCOAT, 2006, avaliou 102 implantes de pacientes que tomavam bisfosfonatos por períodos que variaram entre um e quatro anos (média de 3 anos) antes da cirurgia, e nenhum implante foi perdido. Não houve ocorrência de osteonecrose e não foram encontradas diferenças significativas quando os resultados foram comparados com um grupo controle que não tomou a droga.

No entanto, WANG et al, 2007, publicaram um caso de cinco implantes inferiores em um paciente que estava tomando alendronato por via oral por mais de dez anos, produzindo um defeito ósseo com necrose em torno de um dos implantes, seis semanas após a cirurgia.

MARX et al, 2007, também encontraram dois casos de osteonecrose resultante da cirurgia de implante em pacientes que tomaram bisfosfonatos por via oral durante períodos de mais de três anos.

Em um estudo realizado por GRANT et al, 2008, um total de 468 implantes foram colocados em 115 pacientes que relataram ter realizado a terapia com bifosfonatos orais. Oitenta e nove tomaram bisfosfonatos antes da cirurgia de implante sendo que trinta e três deles por mais de três anos. Não houve nenhuma evidência de bifosfonato associada osteonecrose da mandíbula. Dos 468 implantes, 466 estavam inteiramente integrados e cumprindo os critérios estabelecidos de sucesso. Apenas dois implantes não osseointegraram, dos quais um paciente tinha tomado bisfosfonatos orais durante quatro anos que antecede a cirurgia. Dos 115 pacientes, trinta e dois deles receberam levantamento de seio maxilar e seis destes estavam em uso bisfosfonatos por mais de três anos antes da cirurgia. As taxas de sucesso dos implantes foram comparáveis para pacientes recebendo terapia de bifosfonatos orais e aqueles que não recebem tal tratamento.

Segundo BELL & BELL, 2008, os pacientes que tomam bifosfonatos orais não apresentam maior risco de falha do implante ou do enxerto ósseo que outros pacientes. Foi realizado um estudo envolvendo a análise de 42

pacientes (101 implantes), que tinham tomado medicamentos contendo bifosfonatos, antes de cirurgias que envolvem enxerto ósseo ou a colocação de implante. Os pacientes estavam tomando bifosfonatos de 6 meses a 11 anos antes da cirurgia, e a maioria continua tomando estes medicamentos no tempo presente. Nenhum paciente apresentou sinais de osteonecrose da mandíbula. Cinco implantes falharam em cinco pacientes diferentes. Três destes cinco pacientes tomaram bisfosfonatos por mais de três anos. Entretanto, quatro destes doentes tinham recebido outros implantes ao mesmo tempo com êxito na osseointegração. Dos sessenta e oito enxertos ósseos realizados, houve apenas uma falha. A taxa de sucesso foi de 95%, que é comparável com a taxa de sucesso normal de 96,5% pelo mesmo operador.

MADRID E SANZ, em 2009, analisaram, através de pesquisa bibliográfica, uma serie prospectiva e 3 series retrospectiva (217 doentes) e concluíram que a instalação de implantes pode ser considerada um procedimento seguro em pacientes que tomam bifosfonatos orais por menos de 5 anos no que diz respeito à ocorrência de osseonecrose dos maxilares. Além disso, acreditam que ingestão de bifosfonatos orais não influenciam as taxas de sobrevivência de implantes a curto prazo, ou seja, de 1 a 4 anos.

Um grande estudo de 46 dentistas na Austrália reuniu informações sobre cerca de 28000 implantes em 16000 pacientes durante um período de 10 anos. A prevalência estimada de osteonecrose dos maxilares em doentes tratados com bisfosfonatos orais foi de 0,89% (GOSS et al, 2010)

MARTIN et al, em 2010, avaliaram 589 indivíduos que apresentavam implantes dentários e faziam uso de bifosfonatos orais. 16 pacientes obtiveram falhas de 26 implantes. A perda inicial (até 1 ano após a colocação) ocorreu em 8 pacientes (8 implantes), enquanto que as falhas tardias (mais de 1 ano após a colocação) ocorreram em 10 pacientes (18 implantes), 2 pacientes tiveram as falhas precoces e tardias.

Em um estudo de caso-controle que envolveu 337 pacientes do sexo feminino, com idades entre 40 anos e com 1.181 implantes colocados, foram identificados casos que apresentaram falhas em um ou mais implantes. Os controles foram selecionados aleatoriamente para cada caso. Pode-se observar que o uso de bifosfonatos orais foi 2,69 vezes maior nas mulheres

que apresentaram falhas nos implantes em comparação com aquelas que obtiveram sucesso na instalação do implante. Apesar de não se observar interação significativa, as análises estratificadas sugerem que a associação entre o uso de bifosfonatos orais e falha do implante dental era mais forte na maxila do que na mandíbula (YIP, et al, 2012)

O conhecimento atual sobre os efeitos da osteopenia / osteoporose sobre as doenças periodontais e perda óssea alveolar é inconclusivo. É muito claro que os bifosfonatos não são indicados como tratamento adjuvante, como parte da terapia periodontal, devido ao risco de osteonecrose. Quanto a colocação do implante, não há dados convincentes de que é contra-indicado no paciente com osteoporose. No entanto, o paciente deve entender o pequeno risco de comprometimento da cicatrização óssea na instalação do implante, se o mesmo faz uso de bifosfonatos orais (CORGEL, 2012).

KWON et al, 2012, avaliaram dezenove pacientes diagnosticados com osteonecrose da mandíbula associada com implantes dentários e concluíram que a maioria usava bifosfonatos orais para a osteoporose. Em apenas três pacientes pode-se considerar que a cirurgia de implante foi a desencadeadora de osteonecrose, pois desenvolveram essa lesão 6 meses após a cirurgia de implante. Em muitos pacientes houve uma osteointegração bem sucedida depois da instalação de implante por uma média de 35 meses, até que ocorreu desenvolvimento da osteonecrose.

MEMON et al, 2012, realizaram um estudo para comparar a taxa de sucesso inicial e as mudanças da crista óssea de implantes dentários em pacientes que tomam bisfosfonatos orais no momento da colocação do implante com as dos pacientes que nunca tomaram bisfosfonatos. Foi analisado os prontuários de 100 mulheres (153 implantes) que estavam tomando bifosfonatos orais no momento da colocação do implante e 100 mulheres (132 implantes) que nunca tomaram bisfosfonatos. Eles concluíram que o uso de bifosfonatos orais no momento da colocação do implante e durante a cicatrização não afetou as taxas de sucesso inicial dos implantes ou mudanças na crista óssea até o momento da reabertura. Além disso, o local da instalação do implante e a duração da terapia com a droga, no momento da

colocação não foram significativos na taxa de sucesso nem nas alterações óssea.

LÓPES- CÉDRUN et al , 2013, revisaram os registros médicos, clínicos e radiológicos de acompanhamento da cavidade bucal de 9 pacientes que receberam bisfosfonatos e foram diagnosticados com osteonecrose dos maxilares após a colocação de implantes dentários. Os bisfosfonatos foram alendronato (n = 6), o ibandronato (n = 2), e o risedronato (n = 1), e a indicação mais comum foi a osteoporose (n = 7). O intervalo médio entre o início do tratamento com a droga e o aparecimento de osteonecrose foi de 60 meses. A maioria das lesões foram localizadas em torno dos implantes mandibulares (n = 8). O intervalo médio entre a colocação de implantes dentários e o aparecimento de osteonecrose foi de 34 meses.

MATTEOS et al, 2013, relataram o caso de um paciente que teve diagnóstico recente de osteoporose e recebeu uma dose intravenosa de 5mg de zolendronato 8 meses antes da visita ao dentista. A segunda dose seria administrada após um ano da primeira. Foi realizada a exodontia do elemento 21 e 2 meses depois instalado um implante no local. Após um período de 6 meses da instalação do implante o paciente foi reavaliado e não houve alterações ósseas. De acordo com esse caso clínico, eles concluíram que a administração de uma única dose de zolendronato intravenoso não parece ser uma contra- indicação absoluta para a instalação de implante.

4. DISCUSSÃO

Os ossos dos maxilares tem a necessidade de estar em constante remodelação devido às cargas que lhes são impostas diariamente. (FERNANDES, 2005) (MARX 2005).

Porém a disseminação no uso dos bifosfonatos, que são medicações antirreabsortivas inibidoras dos osteoclastos, tem afetado diretamente este tecido, podendo causar uma patologia conhecida como Osteonecrose dos Maxilares relacionada aos Bifosfonatos. Visto que, atualmente, os bifosfonatos são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento de diversas doenças que afetam o metabolismo ósseo, ressalta-se a importância do esclarecimento de suas consequências relacionadas à prática odontológica.

Segundo Borromeo et al., 2011, a frequência da osteonecrose em pacientes que utilizam os bifosfonatos intravenosos, para tratamento de malignidades, é baixa, em torno de 0,88% a 1,15%, após extrações dentárias esse índice sobe para aproximadamente 6,7-9,1%. Já nos bifosfonatos orais, que são utilizados no tratamento de osteoporose, essa taxa cai para 0,01-0,04% e após extrações sobe para 0,09-0,34%.

De acordo com ADRAC, 2005, Madrid e Sanz, 2009, e Lo et al., 2010, mais de 90% dos casos relatados são consequências de bifosfonatos intravenosos. E ainda segundo ADRAC, 2005, existe uma prevalência de 60% após extrações dentárias. Como relatado por Lo et al., 2010, Martin et al., 2010 e Holzinger et al., 2014, a osteonecrose acomete mais mulheres brancas com idade aproximada de 70 a 75 anos.

Em 2014, Ruggiero et al., definiram alguns padrões, divididos pela classificação por estágios, para o tratamento das osteonecroses. Em pacientes que vão iniciar o tratamento com os bifosfonatos, é indicado fazer todo o tratamento odontológico antes do início da terapêutica para que os riscos de desenvolvimento da BRONJ (osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos) sejam diminuídos. Para pacientes em risco deve ser feito apenas um esclarecimento sobre a doença e informá-lo sobre os sinais e sintomas da BRONJ; pacientes em estágio 0 o tratamento é feito apenas se houver sintomas, com o uso de analgésicos e antibióticos se necessário; em estágio 1 utiliza-se enxaguatório bucal de clorexidina a 0,12%, acompanhamento do caso

e revisão dos cuidados com o paciente; em estágio 2 tratamento com antibióticos orais, bochechos com clorexidina 0,12%, controle da dor com analgésicos e debridamento leve da lesão; e no estágio 3 são utilizados terapêutica antimicrobiana, bochecho com clorexidina 0,12%, controle da dor com analgésicos e debridamento cirúrgico ou ressecção cirúrgica da lesão para um tratamento paliativo a longo prazo da dor e infecção.

Existe um consenso que os procedimentos odontológicos contribuem de maneira significativa no desenvolvimento da BRONJ. E dentre estes, a instalação de implantes dentários tem se tornado um procedimento cada vez mais rotineiro nas clínicas odontológicas, merecendo uma atenção especial.

Diversos estudos, avaliando a relação de implantes dentais e o uso de bifosfonatos, foram realizados, porém parece não haver ainda uma opinião consolidada sobre o assunto.

Jeffcoat, 2006, Grant et al., 2008, Bell & Bell, 2008, Madrid e Sanz, 2009, Corgel, 2012, Memon et al, 2012 e Matteos et al, 2013, não encontraram relação entre o uso dos bifosfonatos orais com o insucesso de implantes dentais e a osteonecrose desenvolvida após a instalação dos mesmos.

Entretanto, a American Dental Association Council on Scientific Affairs, 2006, Wang et al., 2007, Marx et al., 2007, Goss et al., 2010, Martin et al., 2010, Kwon et al., 2012 e López- Cédrun et al., 2013, acreditam que o uso de bifosfonatos orais está relacionado sim com o insucesso de implantes e com a osteonecrose após a instalação deles.

De acordo as recomendações da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, não devemos instalar implantes em pacientes que fazem o tratamento com bifosfonatos intravenosos. E em casos de bifosfonatos administrados oralmente, os implantes dentários podem ser instalados com segurança em pacientes que fizeram o tratamento por menos de 3 anos (HOLZINGER et al., 2014)

Para uma maior segurança na instalação de implantes em pacientes que fizeram ou fazem tratamento com bifosfonatos, é interessante requisitar o exame CTX. Ele não pode ser usado para diagnóstico, porém pode ser um parâmetro para o acompanhamento da taxa de remodelação óssea nestes pacientes.

5. CONCLUSÃO

Ainda não existe um consenso na literatura sobre a ação dos bifosfonatos, sendo necessários mais estudos sobre os efeitos desta droga no sistema ósseo. Em relação à via de administração, há um entendimento majoritário de que a instalação de implantes dentários em pacientes realizando terapêutica intravenosa deve ser evitada. No caso da administração oral, o tempo de tratamento parece um fator de grande relevância, sendo que alguns autores indicam a instalação de implantes em pacientes em tratamento por menos de três anos sem maiores riscos, e em tratamentos com mais de 3 anos é indicado uma pausa de três meses antes e três meses depois da instalação do implante.

Isto ressalta a importância de uma anamnese completa e bem realizada para evitar maiores consequências.

6. REFERÊNCIAS

1. Fernandes C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: Síntese, Análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim. Nova.* 2005; 28:274-80.
2. Marx RE, Garg AK. Bone Structure, Metabolism and Physiology: Its Impact on Dental Implantology. *Implant Dentistry.* 1998; 7(4):267-76.
3. Marx RE. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61:1115-8.
4. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Fisiologia.* 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
5. Guyton JE, Hall AC. *Tratado de fisiologia médica.* 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011
6. Canalis E. The Hormonal and Local Regulation of Bone Formation. *Endocr Rev.* 1983; 4(1):62-77.
7. Bell B, Bell RE. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:1022-4.
8. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin. Oral Impl. Res.* 2009; 20(4):87–95.
9. Wongchuensoontorn C, Liebehenschel N, Wagner K, Fakler O, Gutwald R, Schmelzeisen R, et al. Pathological Fractures in Patients Caused by Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Report of 3 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:1311-6.
10. Conte P, Guarneri V. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance with Dosing Regimens. *Oncologist.* 2004; 9:28-37.

11. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011; 49:42-9.
12. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of bone actions. *Endocr Ver*. 1998; 19:80–100.
13. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. *Cancer*. 2000; 88:2961–78.
14. Wang HL, Weber D, Mccauley LK. Effect of Long-Term Oral Bisphosphonates on Implant Wound Healing: Literature Review and a Case Report. *J Periodontl*. 2007; 78(3):584-94.
15. Colón-Emeric CS. Ten vs Five Years of Bisphosphonate Treatment for Postmenopausal Osteoporosis: Enough of a Good Thing. *JAMA*. 2006; 296:2968–2969.
16. Sanchez MPR, Pereira R, Nogueira LM, Cumplido MJ, Ponzoni D. Implantes osseointegrados em pacientes com doenças do metabolismo ósseo tratadas com bifosfonatos. *ImplantNewsPerio*. 2016; 1(1):85-95.
17. Rodan GA, Reszka AA. Biphosphonate Mechanism of Action. *Curr. Mol. Med*. 2002; 2:571-577.
18. Braun E, Lacono VJ. Bisphosphonates: a Review of Pharmacology and Implications for Patient Management. *Perio Clin Investig*. 2005; 1:1-20.
19. Fleisch, H. Development of Bisphosphonates. *Breast Cancer Res*. 2002; 4:30-34.
20. Russell RGR. Biphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*. 2011; 119(2):150-162.
21. Migliario M, Melle A, Fusco V, Rimondini L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A report on 30 cases. *Open Journal of Stomatology*. 2013; 3:247-54.

22. Green J. Bisphosphonates: Preclinical review. *Oncologist*. 2004; 9:3-13.
23. Benford HL, Frith JC, Auriola S, Monkkonen J, Rogers MJ. Farnesol and Geranylgeraniol Prevent Activation of Caspases by Aminobisphosphonates: Biochemical Evidence for Two Distinct Pharmacological Classes of Bisphosphonate Drugs. *Mol Pharmacol*. 1999; 56:131-40.
24. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(9):1032-45.
25. Alakangas A, Selander K, Mulari M, Halleen J, Lehenkari P, Monkkonen J, *et al*. Alendronate Disturbs Vesicular Trafficking in Osteoclasts. *Calcif Tissue Int*. 2002; 70:40-7.
26. Gober HJ, Kistowska M, Angman L, Jenö P, Mori L, Libero G. Human T Cell Receptor Gamma delta cells Recognize Endogenous Mevalonate Metabolites in Tumor Cells. *J JEM*. 2003; 197:163-8.
27. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebelin PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal*. 2011; 56:2-9.
28. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, *et al*. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68:243-53.
29. Marx RE, Sawatori Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate- Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/ Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63:1567-75.
30. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws; A Single- Center Study of 101 Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:850-5.
31. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, *et al*. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update.

- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons [Position Paper]. 2014; 1-26
32. ADRAC. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Adv Drug React Bull.* 2005; 24:3.
33. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the Jaw Induced by Orally Administered Bisphosphonate: Incidence, Clinical Features, Predisposing Factors and Treatment Outcome. *Osteopors Int.* 2007, 18:1363-70.
34. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *JADA.* 2006 ago; 137:1144-50.
35. Migliorati C, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen P, Siegel M, Woo S. Managing the Care of Patients with Bisphosphonate Associates Osteonecrosis. *JADA.* 2005; 136:1658-68.
36. Kim Y, Lee B, Kwon Y, Suh J, Jenn S. Study on Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ): Case report and literature review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2010; 36:291-302.
37. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:2397-410.
38. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62:527-34.
39. Curi MM, [Cossolin GS](#), [Koga DH](#), [Araújo SR](#), [Feher O](#), [Santos MO](#), *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. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65(2):349-55.

40. Serra MP, Llorca CS, Donat FJ. Oral Implants in Patients Receiving Bisphosphonates: a Review and Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13(12):755-60
41. Vescovi P, [Merigo E](#), [Manfredi M](#), [Meleti M](#), [Formaini C](#), [Bonanini M](#), et al. Nd: YAG Laser Biostimulation in the Treatment of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Experience in 28 Cases. *Photomed. Laser Surg*. 2008; 26(1):37-46.
42. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 mar; 67(3):471-6.
43. Martins MAT, [Martins MD](#), [Lascaia CA](#), [Curi MM](#), [Migliorati CA](#), [Tenis CA](#), et al. Association of Laser Phototherapy with PRP Improves Healing of Bisphosphonates- Related Osteonecrosis of the Jaws in Cancer Patients: a Preliminary Study. *Oral Oncol*. 2011.
44. Lopes-Cédrun JL, Sanroman JF, Garcia A, Penarrocha M, Feijoo JF, Limeres J, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws indental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013
45. Jeffcoat, MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006; 21:349-353.
46. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Biphosphonates: A Review of 115 Cases. *J Oral Maxillofac Suurg*. 2008; 66:223-30.
47. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Dental Implant Patients: a South Australian Case Series. *J Oral Maxillofac Surg*. 68(18):337-43.
48. Martin D, O’Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of Implant Failures in Patients With a History of Oral Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68:508-14.

49. Corgel, JO. Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy. *Periodontology*. 2012; 59:111-139.
50. Kwon YD, Ohe JY, Kim DY, Chung DJ, Park YD. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers?. *Clin. Oral Impl. Res.* 2011; 22:100-5.
51. Memon S, Weltman RL, Katancik JA. Oral Bisphosphonates: Early Endosseous Dental Implant Success and Crestal Bone Changes. A Retrospective Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012; 27:1216-22.
52. Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of Dental Implants on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72:1937.e1-1937.e8.