

UNIVERSIDADE SETE LAGOAS

LUIZ ANTONIO FRANCO BARBOSA

**BIFOSFONATOS E SUA IMPORTÂNCIA NA
IMPLANTODONTIA**

**SÃO PAULO
2018**

LUIZ ANTONIO FRANCO BARBOSA

**BIFOSFONATOS E SUA IMPORTÂNCIA NA
IMPLANTODONTIA**

ORIENTADOR : PROF. DR. PAULO ROBERTO RAMALHO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Especialização em implantodontia da Faculdade Sete Lagoas, para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

SÃO PAULO
2018

Dedicatória

Primeiramente a **Deus**, que com sua palavra e sua força me conduziu ao horizonte da vitória.

A meus pais, **Luiz e Laiz**, que com todo amor me concederam e proporcionaram toda a minha escalada até este topo.

A minhas duas filhas **Giovanna e Luiza** que são a luz do meu caminho, a verdadeira força da minha vida.

Em especial à minha esposa **Silvia** que além de ter sido escolhida para ser minha eterna parceira, é quem realmente me dá todo suporte e carinho para seguir sempre vitorioso.

Agradecimento

Em agradecimento a todas as pessoas que participaram da minha formação escolar, desde a época do meu primeiro ano, quando iniciei, efetivamente, minha longa jornada pelo caminho das letras. Galguei os degraus iniciais durante o período do então colegial, atingi o topo no segundo grau, sendo coroado pelos anos no ensino superior, que firmo agora, através das faculdades que brilhantemente me formaram. Não posso deixar de lembrar de pessoas importantes, a quem, merecidamente e honrosamente chamei de mestres e professores, mas que com seus sólidos conhecimentos abrilhantaram e dignamente me fizeram um verdadeiro cidadão.

BIFOSFONATOS: NOÇÕES GERAIS PARA O INICIANTE EM IMPLANTODONTIA.

RESUMO

A atividade odontológica tem um fulcro técnico-científico, que busca através de intervenções clínicas, planejar e aplicar de forma concisa a correta metodologia acadêmico-profissional de forma a propiciar o mais adequado resultado, dentro das diversas propostas elaboradas. Ao iniciante na atividade odontológica e primordialmente aqueles precursores em implantodontia, procurou-se estabelecer um verdadeiro parâmetro propedêutico quando deparados a pacientes usuários de drogas cujo princípio ativo recaia nos bifosfonatos. Busca-se dessa forma, nortear o profissional iniciante em implantodontia, alertando-o e inculcando em sua rotina diária a preocupação em evitar resultados adversos, quando pacientes que fazem uso de bifosfonatos são submetidos a intervenções invasivas propiciadas pelas diversas técnicas implantodônticas. Dessa forma justifica-se a realização deste trabalho de revisão literária, estabelecendo um protocolo de trabalho, qual sejam, verdadeiros axiomas que devem ser submetidos pelos profissionais implantodontistas, de tal monta, que esse prévio conhecimento técnico resulte, sem prejuízo da atividade técnica, em um equilíbrio entre a ação laboral e o adequado resultado final.

Descritores : implantodontia. Bifosfonatos. Protocolos de trabalho.

BIFOSFONATOS : NOCOES GERAIS PARA O INICIANTE EM IMPLANTODONTIA

ABSTRACT

The dental activity has a technical and scientific fulcrum that seeks through clinical interventions, plan and implement concisely the right academic and professional methodology in order to provide the most appropriate result, within the various proposals drawn up. The beginner in dentistry activity and primarily those precursors in implantology, tried to establish a true introductory parameter when faced drug users patients whose principle asset falls in bisphosphonates. Search in the way, guide the novice trader in implantology, warning him and instilling in your daily routine concern to avoid adverse outcomes when patients who use bisphosphonates undergo invasive interventions afforded by the various techniques implantodônticas. Thus it is appropriate to carry out this literature review work, establishing a working protocol, which are, true axioms that must be submitted by implantodontists professionals of such magnitude, that prior technical knowledge results, notwithstanding the technical activity in a balance between labor action and the appropriate outcome.

Descriptors : Implantology. Bisphosphonates , Working protocol.

SUMÁRIO

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. PROPOSIÇÃO.....	15
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 Formação do tecido ósseo.....	16
3.2 Disfunções do metabolismo ósseo.....	19
3.3 Osseointegração.....	22
3.4 Bifosfonatos.....	25
3.5 Cautelas odontológicas.....	27
3.6 Bifosfonatos no mercado.....	29
4. DISCUSSÃO.....	30
5. CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

Implantodontia é a especialidade da odontologia dedicada a restabelecer a função de mastigação e estética perdidas, devido à ausência de um ou mais dentes, através da instalação cirúrgica de implantes de titânio (um material biocompatível, portanto não é rejeitado pelo organismo) sobre os quais, posteriormente, será instalada uma peça protética em substituição aos dentes perdidos (DUARTE, 2004).

Ao redor do implante de titânio ocorre a osseointegração que é caracterizada pela formação de tecido ósseo que irá incorporar esse material ao organismo. Sendo assim, os implantes oferecem um suporte estável para os dentes artificiais, trazendo segurança durante a alimentação e fala, pois, as próteses montadas sobre implantes não escorregarão nem mudarão de posição na boca, além de proporcionarem uma situação mais natural do que pontes ou dentaduras convencionais (STEFLIK DE, 1995).

Uma série de complicações pode afetar a sobrevida desses implantes, como a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Mundialmente conhecida como BRONJ (biphosphonated Related Osteonecrosis of the Jaw), essa é uma enfermidade caracterizada por uma exposição de osso necrótico afetando tanto a mandíbula quanto a maxila. Clinicamente, aparece como perda da continuidade da mucosa bucal com exposição do osso subjacente, semelhantemente àquelas da osteonecrose induzida por radiação – as osteorradionecroses. Pode ser extremamente dolorosa, persistente e não responder aos tratamentos convencionais, tais como debridamento, antibioticoterapia e oxigenoterapia hiperbárica (CAPELARI, 2010).

Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos que tem por função a inibição da atividade dos osteoclastos, tendo muita ligação com os ossos, interferindo na remodelação e no turnover ósseo, sendo que, possivelmente, interferem na angiogênese ao inibir o fator de crescimento endotelial vascular; essa condição complica a instalação de implantes, já que o processo de osseointegração depende da fisiologia normal do osso (BUZZETTI J, 2008).

O conhecimento dos efeitos adversos dos medicamentos tem fundamental importância na escolha das drogas a serem empregadas e o manejo de pacientes, sob

terapia medicamentosa, pode ser dificultado por tais efeitos (MARTINS MAT ET AL, 2009).

O presente trabalho faz uma revisão literária do entendimento do uso de bifosfanos no contexto da Odontologia, principalmente por ser uma possível alternativa para a redução da perda e aumento da densidade óssea , bem como pela possibilidade do aparecimento de osteonecrose dos maxilares, procurando estabelecer um protocolo de trabalho aos profissionais iniciantes na pratica da implantodontia.

2 PROPOSIÇÃO

A proposta deste estudo é revisar a literatura, de forma a prevenir os resultados adversos da prática implantodôntica em pacientes que fazem uso de drogas classe dos bifosfonatos, propiciando noções gerais para profissionais iniciantes em implantodontia através de um protocolo de trabalho.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Formação do tecido ósseo

O tecido ósseo é altamente rígido e resistente e suas funções estão relacionadas à sustentação e proteção de órgãos vitais do organismo. Proporciona apoio aos músculos esqueléticos, traduzindo suas contrações em movimentos, além de ser um depósito de cálcio, fosfato e mais alguns íons, liberando-os no organismo de forma controlada.

Esse tecido é formado por células e material extracelular calcificado, chamado de matriz óssea. Nutrição de uma das células formadoras do tecido ósseo (osteócitos) depende dos canalículos presentes na matriz, que possibilitam as trocas de íons e moléculas entre os capilares e essas células ósseas. Os ossos são recobertos na sua face interna (endóstio) e externa (perióstio) por uma camada de tecido que possui células osteogênicas.

As células que compõem o tecido ósseo são os osteócitos, osteoblastos e osteoclastos.

Os osteócitos ficam localizados em cavidades na matriz óssea, chamadas de lacunas, sendo que cada uma abriga apenas um osteócito. Por entre os canalículos essas células se comunicam e trocam moléculas e íons pelas junções gap (junções celulares). Possuem um formato achatado, semelhante a amêndoas, possuem certa quantidade de retículo endoplasmático rugoso, complexo de Golgi pequeno e núcleo com cromatina condensada. São células de extrema importância na manutenção da matriz óssea.

Os osteoblastos são células que produzem a parte orgânica da matriz óssea. Possuem a capacidade de armazenar fosfato de cálcio, participando na mineralização da matriz. Encontra-se dispostas lado a lado na superfície óssea e, quando estão em alta atividade de síntese apresentam formato cuboide, com citoplasma basófilo; quando em estado de pouca atividade, tornam-se achatados e o citoplasma se torna menos

basófilo. Quando essa célula passa a ficar aprisionada na matriz óssea , torna-se um osteócito.

Os osteoblastos são células gigantes, móveis, muito ramificadas, contendo inúmeros núcleos, com citoplasma granuloso, certas vezes com vacúolos, pouco basófilos nas células jovens e acidófilos nas células mais velhas. As lacunas cavadas na matriz óssea, pelos osteoblastos recebem o nome de lacunas de Howship. Os osteoclastos apresentam prolongamentos vilosos, e, ao redor dessa área de prolongamento, existem uma zona citoplasmática, chamada zona clara que é pobre em organelas, porém rica em filamentos de actina. Essa zona é uma local de adesão do osteoclasto com a matriz óssea e cria um ambiente fechado, onde ocorre a reabsorção óssea.

Quando se trata de histogênese propriamente dos tecidos ósseos, dois mecanismos são responsáveis pela ossificação, que pode ser intramembranosa ou endocondral.

A ossificação intramembranosa ocorre no interior de uma membrana conjuntiva; processo formador dos ossos frontal, parietal e de partes do occipital, do temporal e dos maxilares; crescimento dos ossos curtos; aumento em espessura dos ossos longos; processo tem início pela diferenciação de células mesenquimatosas que se transformam em grupos de osteoblastos, estes sintetizam osteóide (matriz ainda não mineralizada) que logo se mineraliza, englobando alguns osteoblastos que se transformam em osteócitos. A parte da membrana conjuntiva que não sofre ossificação passa a construir o endóstio e o perióstio.

Por sua vez a ossificação Endocondral se dá através da cartilagem; se inicia sobre um molde de cartilagem hialina, que gradualmente é destruído e substituído por tecido ósseo formado a partir de células do conjuntivo adjacente; formação de ossos curtos e longos; aparece tecido ósseo onde antes havia tecido cartilaginoso; o primeiro tecido ósseo a aparecer no osso longo é formado por ossificação intramembranosa do pericôndrio que recobre a parte média da diáfise, formando um cilindro, o colar ósseo; as células cartilaginosas se hipertrofiam, morrem por apoptose e a matriz da cartilagem se mineraliza; os osteoblastos formam camadas contínuas nas superfícies dos tabiques cartilaginosos calcificados e iniciam a síntese da matriz óssea que logo se mineraliza.

Desde o início da formação do centro primário surgem osteoclastos e ocorre absorção do tecido ósseo formado no centro da cartilagem, aparecendo o canal medular; à medida que se forma o canal medular, células sanguíneas dão origem à medula óssea.

Quando o tecido ósseo formado nos centros secundários ocupa as epífises, o tecido cartilaginoso fica reduzido a dois locais; cartilagem articular, que ficará por toda a vida e não contribui para a formação de tecido ósseo e cartilagem de conjugação ou disco epifisário, constituída por um disco cartilaginoso que não foi penetrado pelo osso em expansão e será responsável pelo crescimento longitudinal do osso; fica entre o tecido ósseo das epífises e da diáfise.

O crescimento e remodelação dos ossos consiste na formação de tecido ósseo novo, associado à reabsorção parcial de tecido já formado; estima-se que a remodelação nas crianças pequenas seja 200X mais rápida do que nos adultos; apesar de sua resistência às pressões e da sua dureza, o tecido ósseo é muito plástico, sendo capaz remodelar sua estrutura interna em resposta a modificações nas forças a que está submetido.

O esqueleto contém 99% do cálcio do organismo e funciona como uma reserva desse íon, cuja concentração no sangue deve ser mantida constante. O cálcio absorvido da alimentação e que faria aumentar a concentração sanguínea deste íon é depositado rapidamente no tecido ósseo, o cálcio dos ossos é mobilizado quando diminui sua concentração no sangue. Dois mecanismos de mobilização: simples transferência dos íons dos cristais de hidroxiapatita para o líquido intersticial, do qual o cálcio passa para o sangue, tal mecanismo é favorecido pela grande superfície de hidroxiapatita e tem lugar principalmente no osso esponjoso; ação mais lenta e decorre da ação do hormônio da paratireoide, ou paratormônio, sobre o tecido ósseo. Esse hormônio causa o aumento no número de osteoclastos e a reabsorção da matriz óssea. A calcitonina inibe a reabsorção da matriz, e a mobilização de cálcio. A calcitonina tem efeito inibidor sobre os osteoclastos.

O osteoblasto é o responsável pelo crescimento a posicional, pois este vai depositando camadas, linhas incrementais; produção e mineralização da matriz.

3.2 Disfunções do metabolismo ósseo

A odontologia na sua magnitude usa de diversas terapias para reabilitar as funções mastigatórias, como por exemplo, o uso de implantes dentários, que atualmente são considerados seguros e com ótima previsibilidade, desde que seja colocado em áreas de boa qualidade e quantidade ósseas. Entretanto, algumas condições sistêmicas podem alterar o processo de reparação óssea ou interferir na estabilidade dos implantes. (ESPOSITO et al.,1998).

Existem inúmeras disfunções no metabolismo ósseo, mas a mais comum encontrada pelos implantodontistas é a osteoporose, um distúrbio associado ao envelhecimento e caracterizado pela redução da massa óssea, deterioração micro arquitetural elevada e suscetibilidade a fraturas. Histologicamente o osso osteoporótico apresenta-se como um espaço trabecular significativamente aumentado pela presença de uma delgada e descontínua estrutura óssea e um osso cortical ligeiramente fino (MISCH, 2000).

Na odontologia existem alguns trabalhos que procuram de algum modo, viabilizar para o cirurgião dentista uma melhor compreensão da perda de densidade mineral em mandíbulas, usando como ferramenta de diagnóstico, radiografias dentais panorâmicas facilmente manipuladas em qualquer consultório. Esses estudos tentam demonstrar as diferenças ósseas através de comparações radiográficas (medidas usando pontos anatômicos), tomando-se como base radiografias panorâmicas de mulheres osteoporóticas e não osteoporóticas, um exame simples e menos custoso do que o exame de RX de dupla exposição, isso proporciona ao cirurgião dentista uma ferramenta de ajuda e alto poder para decidir sobre o tratamento ideal para este tipo de paciente. (BOZIE M & HREN, 2005).

Diversos tratamentos tem sido propostos para osteoporose com o objetivo de prevenir ou evitar a progressão da reabsorção óssea. Entre os tratamentos farmacológicos estão os agentes anti reabsortivos como a terapia de reposição estrogênica, os moduladores seletivos de receptores de estrógenos, os bifosfonatos e a calcitonina; e os agentes estimuladores da formação óssea como o paratormônio (MILLER, 2008).

Os bifosfonatos, segundo Miller, são agentes anti reabsortivos derivados do ácido pirofosfônico que anulam os efeitos da reabsorção óssea. No grupo dos bifosfonatos, o alendronato é o mais potente por apresentar ação específica e grande afinidade ao tecido ósseo.

Nos trabalhos revisados, a osteoporose pode interferir no processo de absorção e neoformação óssea ao redor dos implantes dentários, mas não contra indica o seu uso em pacientes que possuem osteoporose desde que estejam sob algum tipo de acompanhamento medico compensatório.

Outro aspecto que merece um maior conhecimento, reporta-se à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Mundialmente conhecida como BRONJ (Biphosphonated Related Osteonecrosis of the Jaw), essa é uma enfermidade caracterizada por uma exposição de osso necrótico afetando tanto a mandíbula quanto a maxila. Clinicamente, aparece como perda da continuidade da mucosa bucal com a exposição do osso subjacente, semelhantemente àquelas de osteonecrose induzida por radiação – as osteorradionecroses. Pode ser extremamente dolorosa, persistentes e não responder aos tratamentos convencionais, tais como debridamento, antibioticoterapia e oxigenoterapia hiperbárica.

Os riscos de osteonecrose dos maxilares em pacientes que fazem uso de bifosfonatos sugere que todos procedimentos cirúrgicos eletivos, tais como a colocação de implantes dentários, devem ser evitados, embora dados publicados indicam que uma extração dentária é o principal agente etiológico para o desenvolvimento de BRONJ (Koka et al., 2010).

A doença de Paget é outro distúrbio ósseo do esqueleto no qual algumas zonas do osso crescem de modo anormal, aumentam de tamanho e tornam-se mais frágeis. Esta perturbação pode afetar qualquer osso, embora com mais frequência se apresente na pélvis, fêmur, crânio, tíbia, coluna vertebral, clavícula e osso da parte superior do braço. A doença de Paget é habitualmente assintomática. Contudo, podem aparecer sintomas como rigidez das articulações e cansaço, que se desenvolvem de forma lenta e sutil.

Pode manifestar-se como uma dor profunda, por vezes intensa, que piora à noite. O aumento dos ossos pode comprimir os nervos (aumentando desse modo a dor) e levar a uma deformação óssea.

Em certas ocasiões, a doença de Paget provoca o desenvolvimento de uma artrose dolorosa nas articulações adjacentes.

Os sintomas variam em função dos ossos afetados. O crânio pode aumentar de tamanho dando um aspecto mais proeminente às sobrancelhas e à testa, o que se pode constatar quando o chapéu já não se ajusta bem à cabeça. Esse aumento do tamanho do crânio pode causar uma perda da audição devido à lesão provocada no ouvido interno(cóclea); pode haver cefaleias provocadas pela compressão dos nervos e pode constatar-se aparecimento de veias dilatadas no couro cabeludo, devido a um aumento da circulação sanguínea no crânio. As vertebrae podem alargar-se, enfraquecer e deformar-se, o que leva a uma diminuição da altura dos ossos. As vértebras afetadas podem comprimir os nervos da espinha medular, causando rigidez, formigueiro, fraqueza e inclusive paralisia nas pernas. Se os ossos da anca ou da perna forem afetados por essa doença, o doente pode ter as pernas arqueadas e dar passos curtos e instáveis . Um osso anormal é mais propenso a sofrer fraturas.

O individuo que sofre da doença Paget precisa de tratamento no caso dos sintomas serem incômodos ou se existir um risco considerável de complicações(perda da audição, artrite ou deformação). A dor alivia-se, em geral, com aspirina, outros anti-inflamatórios não esteroides e analgésicos comuns como o paracetamol (acetaminofeno). Se uma perna se arqueia, as palmilhas para elevar o calcanhar podem facilitar a marcha.

Em algumas ocasiões a cirurgia é necessária para aliviar os nervos comprimidos ou para substituir uma articulação com artrose.

Podem-se administrar bifosfonatos (etidronato, pamidronato, alendronato) ou calcitonina para atrasar a progressão da doença. Esses medicamentos são administrados antes da intervenção cirúrgica, para prevenir ou reduzir a hemorragia. Também se usam para tratar as dores intensas causadas por essa perturbação, para prevenir ou atrasar a progressão da debilidade ou da paralisia em pessoas que não

podem ser operadas e para tentar prevenir a artrose, uma perda maior da audição ou a progressão das deformações.

O etidranato e o alendronato administram-se habitualmente por via oral e o pamidronato por via endovenosa. A calcitonina administra-se sob a forma de injeção subcutânea ou intramuscular ou com pulverizador nasal.

3.3 Osseointegração

A osseointegração consiste na união estável e funcional entre o osso e uma superfície de titânio.

Esse fenômeno ocorre após a inserção do implante de titânio na loja óssea produzida e a migração das células ósseas adjacentes para a superfície desse metal.

O processo envolve a ancoragem de um implante pela formação de tecido ósseo ao redor do implante sem crescimento de tecido fibroso na interface osso-implante.

O processo de osseointegração é descrito por Davies(2003) em três fases: hemostasia, formação de tecido de granulação e formação óssea. A primeira fase, a hemostasia, tem por objetivo a formação de coágulo. Um aspecto importante nessa fase é a aderência da rede de fibrina na superfície do implante. Davies(2003) ainda considera que superfícies rugosas oferecem maior retenção da rede de fibrina, dificultando o afastamento dessas estruturas na fase de retração do coágulo.

A fase de formação do tecido de granulação é caracterizada pela fagocitose de restos teciduais necróticos, neoformação vascular intensa e deposição de matriz pelos fibroblastos formando um arcabouço para emergência do sistema vascular.

A fase de formação óssea envolve os processos de osteocondução (migração de células com potencial osteogênico para área do preparo peri implantar), crescimento a posicional (diferenciação das células em osteoblastos, produção e secreção de matriz óssea) e formação óssea “de novo”. Por fim, a matriz passa a ser mineralizada(Davies, 2003).

Além desse protocolo, durante a cirurgia de implantodontia, realizada às expensas de fresas cirúrgicas, pode ocorrer sobreaquecimento ósseo. A temperatura elevada aliada a uma falta de irrigação adequada pode induzir a uma cicatrização prejudicada e maior probabilidade de formação de uma interface de tecido conjuntivo entre o parafuso do implante e o osso, levando ao fracasso do tratamento por perda precoce de osseointegração.

Esse fenômeno pode ser descrito como fibrose óssea ou osseofibrose, e indica ausência de osseointegração. Conseqüentemente, ocorrerá falha no tratamento com implantes. Para se evitar esse superaquecimento ósseo durante o preparo do leito cirúrgico, é necessário não só a irrigação abundante como soro fisiológico, mas também a execução de movimentos intermitentes do contra ângulo cirúrgico durante a perfuração.

Após o preparo do leito cirúrgico, segue-se a colocação do implante. É nessa fase que se estabelece um dos principais fatores tidos como indicativo de sucesso para osseointegração, que é denominado de estabilidade primária. Noutras palavras, uma boa estabilidade primária favorece à osseointegração.

Essa estabilidade pode ser definida como minimização ou ausência de micro movimentação entre o implante e leito receptor, alcançado uma imobilidade que seria fundamental no processo de formação da interface ossoimplante. Essa estabilidade pode ser inclusive medida no ato cirúrgico através do próprio torquímetro utilizado, pode ser inclusive na inserção do implante ou através de aparelhos mais modernos que utilizam tecnologia de ultrassom para realizar a medida de superfície implantar em contato com o osso do leito receptor. Uma das estratégias cirúrgicas adotadas no trans. cirúrgico para aumentar o valor da estabilidade inicial é a subfresagem quando se realiza a instalação de implantes em ossos do tipo III ou IV, como será abordada posteriormente.

Apesar disso, alguns autores discordam dessa teoria de estabilidade, afirmando que a estabilidade primária deve ser desejada, mas não é necessária e nem é pré-requisito para se alcançar a osseointegração e o sucesso no tratamento com implantes. Afirmam inclusive que a estabilidade primária observada no pós-operatório não garante a osseointegração. Apesar disso, existem estudos que avaliam o sucesso de implantes

colocados com e sem estabilidade primária, que apontam melhores resultados para implantes que alcançaram estabilidade primária local. Mesmo assim, implantes com mobilidade e ausência de estabilidade primária após processo cirúrgico ainda tiveram alto índice de sucesso (94%) dos implantes alcançando a osseointegração contra 98% de sucesso para os que alcançaram estabilidade primária.

O mesmo estudo indicou que em uma análise de três anos posteriores à instalação dos implantes, os que apresentaram estar sem estabilidade primária tiveram 80% de índice de sucesso contra 93% de índice de sucesso dos que apresentaram a estabilidade primária ao final da cirurgia, o que no mínimo pressupõe que em todos os casos é interessante para se conseguir a osseointegração. Outro parâmetro de extrema importância e que também influencia a osseointegração e o sucesso do tratamento com implantes é a análise óssea da área receptora do implante. Apesar de algumas classificações clássicas dos tipos ósseos, como a de Linkow(1970) ou de Lekholm e Zarb(1985), Misch(1990) descreveu uma classificação para quatro tipos ósseos, baseada na classificação de Lekholm e Zarb (1985), que é bastante abrangente.

A classificação Misch 1990 é a mais encontrada na implantodontia e pode ser encontrada na literatura como : tipo I – osso cortical denso; tipo II – cortical denso e osso trabeculado grosso; tipo III – cortical óssea fina e trabeculado fino; tipo IV – osso trabecular fino.

Cada tipo ósseo pode ser encontrado em áreas específicas. Como para a implantodontia é necessária uma boa estabilidade primária, mas com irrigação sanguínea suficiente para que o metabolismo local não seja prejudicado e facilite a cicatrização e consequentemente osseointegração, os tipos ósseos I e IV dessa classificação não são bons candidatos à colocação de implantes.

O primeiro, por possuir uma cortical muito densa, dificulta a irrigação sanguínea, apesar de ser excelente para estabilidade primária. O segundo, apesar da boa irrigação, por ser totalmente de osso trabecular fino, é desvantajoso em relação à estabilidade primária. Muitas vezes é necessário realizar a sub fresagem nesse osso para que a estabilidade primária seja atingida. O osso tipo III, apesar de melhor para a estabilidade do que o osso tipo IV, por muitas vezes também apresentam dificuldade

em relação à estabilização do implante. Sendo assim, para uma boa osseointegração, o ideal seria a colocação de implantes em osso tipo II; porém, esse osso é comumente encontrado apenas na região anterior mandibular quando não muito reabsorvida.

3.4 Bifosfonatos

Os bifosfonatos são fármacos análogos sintéticos do piro fosfato inorgânico no qual o átomo central de oxigênio da ligação P-O-P é substituído por um átomo central de carbono (P-C-P), o que além da solubilidade em água proporciona ao medicamento maior resistência à hidrólise química e enzimática.

Os piro fosfatos são compostos naturalmente presentes no organismos e reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea.

A afinidade dos bifosfonatos pelos cristais de hidroxiapatita se dá pela ligação do carbono central que torna o bifosfonato uma estrutura ácida altamente carregada, o qual proporciona uma quelação de íons catiônicos como o cálcio.

Em linhas gerais, bifosfonatos são uma classe de fármacos que previne a perda de massa óssea e são usados para tratar disfunções associadas a esse tipo de sequela, pois inibem a digestão do osso pelos osteoclastos.

Os osteoblastos, por sua vez, também possuem um turnover constante e normalmente destroem-se a si mesmo por um processo “suicida” chamado apoptose. Os bifosfonatos estimulam os osteoblastos a sofrerem tal evento.

O fato dos bifosfonatos serem potentes inibidores de osteoblastos levou essa classe de medicamentos a ser considerada a terapia de primeira escolha nas doenças que afetam o metabolismo ósseo.

A reabilitação bucal de pacientes com perdas dentárias múltiplas ou unitárias com implantes odontológicos tem se tornado um tratamento com altas taxas de sucesso. Apesar disso, uma séria complicação pode afetar a sobrevivência desses implantes, como a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Mundialmente conhecida como BRONJ (Biphosphonated Related Osteonecrosis of the Jaw), essa é uma enfermidade caracterizada por uma exposição de osso necrótico

afetando tanto a mandíbula quanto a maxila. Clinicamente, aparece como perda da continuidade da mucosa bucal com exposição do osso subjacente, semelhantemente aquelas da osteonecrose induzida por radiação – as osteorradionecroses.

Pode ser extremamente dolorosa, persistente e não responder aos tratamentos convencionais, tais como debridamento, antibioticoterapia e oxigenoterapia hiperbárica.

Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos que tem por função a inibição da atividade dos osteoclastos, tendo muita ligação com os ossos interferindo na remodelação e no turnover ósseo, sendo que, possivelmente, interferem na angiogênese ao inibir o fator de crescimento endotelial vascular.

Essa condição complica a instalação de implantes, já que o processo de osseointegração depende da fisiologia normal do osso. Apesar disso, esses medicamentos tem grandes benefícios sobre a qualidade de vida dos pacientes que deles fazem uso. Tais medicamentos podem ser administrados por via oral ou endovenosa, sendo indicados para retardar o envolvimento ósseo em algumas condições malignas, como em mielomas múltiplos e metástase do câncer de mama e próstata, no tratamento da doença de Paget e da osteoporose.

Os bifosfonatos nitrogenados mais recentes – os aminobifosfonatos – tem grande potência e melhor seletividade, sendo que os mais comumente usados são alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato.

Nos últimos anos, a literatura vem descrevendo a associação entre osteonecrose dos maxilares e o uso de bifosfonatos, descrevendo sobretudo a falha na osseointegração de implantes dentários em pacientes que haviam se submetido à terapia com bifosfonato no tratamento de osteoporose.

O risco de osteonecrose dos maxilares em pacientes que fazem uso de bifosfonato sugere que todos procedimentos cirúrgicos eletivos, tais como a colocação de implantes dentários, devem ser evitados. Dados publicados indicam que uma extração dentária é o principal agente etiológico para o desenvolvimento de BRONJ, e que poucos casos de osteonecrose ou de falha do implante foram observados após procedimentos cirúrgicos para instalação de implantes dentários.

De acordo com a literatura, o surgimento de osteonecrose pode ocorrer espontaneamente, porém muitas vezes existe um evento precipitante. A extração

dentária é o principal fator etiológico encontrado, mas a instalação de implantes também pode desencadear um quadro de BRONJ, como no caso apresentado. Apesar de muitos estudos encorajarem a reabilitação com implantes osseointegráveis de pacientes em uso de bifosfonatos, deve-se ter o máximo de cautela em seu tratamento, adotando medidas multidisciplinares que possam minimizar os riscos. Tornam-se necessários uma boa anamnese e uma boa discussão do paciente. Novas pesquisas devem ser feitas por se tratar de uma condição nova, para a qual não há um protocolo terapêutico baseado em evidências.

A interrupção da terapia com bifosfonatos quando for necessário procedimento cirúrgico-bucal ou quando for diagnosticada BRONJ ainda é controversa na literatura. Essa interrupção, quando realizada, deve ser sob consentimento médico. No caso apresentado, a paciente decidiu interromper o uso do alendronato sem orientação médica, por acreditar que muitos medicamentos estariam causando as alterações. Apesar da suspensão, não houve melhora do quadro.

O tratamento da BRONJ varia entre os autores, podendo ser uma abordagem conservadora ou mais radical. Quando o tratamento é conservador, esse inclui antibioticoterapia oral ou endovenosa nos casos associados à infecção, bochechos ou irrigações das feridas para reduzir a carga bacteriana e a colonização, além da remoção cirúrgica de sequestros ósseos nos casos sintomáticos onde a área dolorosa de exposição óssea necrótica é fonte constante de infecção e não responde a antibioticoterapia local e sistêmica.

Nos casos em que a abordagem conservadora não for eficaz, os autores recomendam a ressecção óssea com margem de segurança, sendo necessária uma cirurgia mais agressiva.

3.5 Cautelas Odontológicas

Se um paciente quer colocar implante dentário e está fazendo tratamento com bifosfonatos, é essencial uma avaliação adequada e saber, exatamente, há quanto

tempo o paciente está fazendo uso desse medicamentos. Isso é extremamente importante para diagnóstico e o planejamento dos implantes dentários.

Em alguns casos, a recomendação é para que os pacientes interrompam o tratamento com bifosfonatos alguns meses antes de iniciar o tratamento com implantes dentários, porque a utilização desse medicamento é uma contra indicação para a colocação.

A utilização dos bifosfonatos, em particular no tratamento da osteoporose, permitiu observar que , nos casos de tratamento dentário invasivo, como a colocação de implantes dentários, osteonecrose pode acontecer. Nos pacientes que tomam bifosfonato, o osso não é renovado, torna-se esclerótico e, com o tempo, fica exposto. Clinicamente , o que se observa é uma região de necrose. Essas lesões geralmente se desenvolvem em áreas que ocorreram a cirurgia, incluindo extrações.

Dessa forma, a osteonecrose causada pelos bifosfonatos é uma complicação séria, de difícil manejo na clinica odontológica, que pode trazer grande morbidade e sequelas aos pacientes. Sendo assim, a prevenção é extremamente importante, sendo o cirurgião dentista peça fundamental na orientação quanto à higiene bucal e eliminação de quaisquer focos infecciosos ou irritativos em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, instituindo critérios de avaliação odontológica semelhantes aqueles aplicados a pacientes candidatos à radioterapia de cabeça e pescoço.

Pode se estabelecer preventivamente, em função da duração da terapia de uso do bifosfonato, que quando seu uso é menor que dois anos o risco é baixo, mas alguns casos já foram detectados. Extrações, apicetomia, cirurgia periodontal, implantes, biópsia parece ter pouco risco para ocasionar osteonecrose. O uso da clorexidina é aconselhado nos casos de cirurgia ou contato com o osso periostal ou medular.

Quando o seu uso é igual ou acima de dois anos a mesma terapia pode ser feita, mas o paciente e o médico devem ser avisados sobre o aumento do risco de osteonecrose dos maxilares.

Em qualquer momento o dentista deve conversar com o médico sobre a terapia. A decisão de interromper o medicamento é do médico, primeiro com base no risco de fratura pela densidade óssea baixa, e não pelo risco potencial de se desenvolver

osteonecrose. Não há contra indicação total para cirurgia, mas é necessário minimizar procedimentos que afetem o periósteo ou sejam intraósseos.

1.6 Bifosfonatos no mercado

Para o profissional iniciante na implantodontia faz-se mister o conhecimento da forma como a droga se apresenta no mercado, motivo pelo qual apresentamos abaixo um quadro comparativo (R. Periodontia – Dezembro 2007 – Volume 17 – Número 04) expondo sobretudo os nomes comerciais, suas apresentações e vias de administração.

TABELA 1

CARACTERÍSTICA DOS BFS DISPONÍVEIS NO MERCADO BRASILEIRO

GENÉRICO	COMERCIAL	NIT	INDICAÇÕES	DOSE	POTENCIA	VIA
etidronato	didronel	Não	paget	5mg/dia 400mg/dia	1x	IV
tiludronato	skelid	não	paget	400mg/dia	10x	oral
clodronato	bonefos	nao	neoplasias	300mg/dia	10x	IV/oral
pamidronato	aredia	sim	pagetneoplasia	60mg	100x	IV
alendronato	fosamax	sim	osteoporose	osteoporose	500x	oral
	alendil		paget	70mg/sem		
	recalfe			10mg/dia		
	cleveron					
	osteoral			paget		
	osteofarm			40mg/dia por 6meses		
	osteotrat					
	osteofar					
	bonalen					

	endronax					
	minusorb					
ibandronato	Bondronat boniva	sim	osteoporose	150mg/mes	1000x	IV/oral
risedronato	actonel	sim	osteoporose	35mg/sem. 5mg/dia	2000x	oral
zoledronato	zometaAcl asta	sim	pagetneoplasias	5mgdose única	10000x	IV

NIT= bifostonato nitrogenado IV=intravenosa *potencia relativa ao etidronato

4 DISCUSSÃO

Os bifosfonatos, a partir do seu efeito sobre os osteoblastos, direta ou indiretamente, conseguem inibir a reabsorção óssea, por meio da redução da remodelação. Esse efeito faz que a densidade mineral óssea dos pacientes seja aumentada, reduzindo assim o índice de fraturas ósseas e melhorando a qualidade de vida (KWAK et al., 2009).

A diminuição da remodelação leva à renovação de osso em períodos mais longos. Como consequência tem-se ossos mais mineralizados e envelhecidos, podendo levar a micro danos e como consequência a ocorrência de osteonecrose (RODAN; FLEISCH, 1996; RODAN, 1998; GUYTON; HALL, 2006; KWAK et al., 2009; WEINSTEIN et al., 2009).

Os estimuladores de reabsorção óssea testados foram inibidos pelos bifosfonatos. Tal efeito pode agir inibindo a defesa orgânica, já que estão também envolvidos no processo inflamatório necessário ao mecanismo de defesa do organismo que desencadeia a formação das periodontites apicais. Nesse caso, o processo de defesa do organismo poderia ser comprometido pelo processo infeccioso não se manter restrito à região dental e Peri apical, mas se espalhar pelo osso (SHINODA et al., 2008; KWAK et al., 2009; TOUSSAINT et al., 2009).

Estudos em roedores encontraram diminuição na formação óssea no reparo de feridas cirúrgicas no período inicial de 5 a 10 dias pelo uso de bifosfonatos (HIKITA et

al.,2009;AGUIRRE et al.,2010; KOBAYASHI et al.,2010), e diminuição da angiogênese(AGUIRRE et al., 2010; KOBAYASHI et al., 2010). Já em períodos mais tardios do reparo, compreendendo de 14 a 70 dias, a formação óssea e angiogênese apresentavam-se níveis normais(HIKITA et al.,2009; AGUIRRE et al.,2010;XIONG et al., 2010). Em galinhas, o uso de bifosfonatos teve efeito positivo sobre a formação óssea no período de 7 dias (WEI et al.,2011). Em cães, a quantidade de osso formado após 4 a 8 semanas se manteve em nível normal.

O que diferenciou o reparo para o grupo tratado com bifosfonatos foi o tipo de osso formado, tendo nesse grupo o osso trabécular permanecido no alvéolo e sem formação de barreira cortical na região apical(ALLEN et al., 2001). Os estudos em animais mostraram possíveis efeitos dos bifosfonatos no processo de reparo de feridas ósseas (ALLEN et al.,2001; HIKITA et al., 2009; AGUIRRE et al ., 2010; KOBAYASHI et al.,2010). Entretanto, a falta de um modelo de estudo em animais dificulta a extrapolação desses resultados para a realidade clínica(ALLEN, 2011).

Mais estudos se fazem necessários na determinação de um modelo animal para estudo dos efeitos dos bifosfonatos, assim como para a determinação desses efeitos e se apresentam implicações à prática clínica. Já a perda óssea foi reduzida pelo uso de bifosfonatos em processos que induzem a reabsorção óssea, como movimentação ortodôntica e periodontites apicais (XIONG et al.,2007;SHINODA et al., 2008; XIONG et al., 2010). Há de se enfatizar que uma menor perda óssea, no caso das periodontites, não necessariamente significa melhor ou pior resultado em relação ao reparo de lesões. A reabsorção óssea faz parte do processo de formação da lesão inflamatória periapical, sendo essa necessária à defesa do organismo frente à infecção endodôntica (ESTRELA, 2009).

Fazem-se necessários estudos que busquem identificar a influencia da redução de perda óssea no reparo de periodontites apicais.

Em humanos, estudo com bifosfonatos por via oral, normalmente utilizada no tratamento de osteoporose, não observou diferença estatística entre o reparo de periodontites apicais em grupos de pacientes que tomavam bifosfonatos em comparação aos que não faziam uso dessa medicação(HSIAO et al., 2009). Contudo, deve-se enfatizar que o tamanho da amostra, o curto período de acompanhamento, o

uso de protocolos não padronizados e a utilização de radiografias bidimensionais para avaliar o reparo apical são vieses que podem ter influenciado no resultado final do trabalho. Mais estudos se mostram necessários para avaliar o efeito desses medicamentos no prognóstico do tratamento endodôntico, e em especial no processo de reparo de periodontites apicais, em humanos (XIONG et al., 2007; HSIAO et al., 2009; RIPAMNONTI et al., 2009).

Quanto ao uso de bifosfonatos por via intravenosa, há muitas variáveis que podem interferir no tratamento endodôntico. Normalmente essa via de administração é utilizada para o tratamento em oncologia, com doses bem mais elevadas. A condição imunológica deficitária do paciente, os tratamentos concomitantes a que este é submetido e os próprios efeitos do câncer podem estar associados e dificultar ou mesmo impossibilitar a defesa do organismo e o reparo de lesões periapicais.

Desse modo, pacientes que serão submetidos a tratamento oncológico quimioterápico devem inicialmente passar por avaliação odontológica a fim de se realizar o tratamento necessário da forma mais rápida e eficiente possível e evitar a necessidade do tratamento odontológico durante ou logo após o tratamento químico e/ou radioterápico (KATZ, 2005; SARATHY et al, 2005; FERREIRA JUNIOR et al., 2007). O principal efeito adverso dos bifosfonatos é, sem dúvida, a osteonecrose dos maxilares. Essa acontece mais a pacientes que fazem uso desses medicamentos por via endovenosa, diretamente relacionada à dose e potência dos medicamentos. Também tem sido relatada em pacientes que fizeram uso de bifosfonatos por via oral, mas em frequência consideravelmente inferior.

A presença dessa patologia contra indicada a realização de procedimentos cirúrgicos e demais procedimentos que possam disseminar microrganismos. Trata-se de uma patologia de difícil tratamento e cuja ocorrência deve ser evitada ao máximo com a realização de medidas preventivas antes da administração de bifosfonatos, como a previa realização de tratamento odontológico e eliminação de focos de contaminação.

Na necessidade de intervenção, o tratamento endodôntico é preferível a cirurgias, pois há maior capacidade de manter a infecção restrita ao local, ou seja, o sistema de canais radiculares (MARX et al., 2005; FERREIRA JUNIOR et al., 2007; LEVIN et al., 2007; EDWARDS et al., 2008; ESTILO et al., 2008).

Fica clara, portanto, a importância de manutenção do comprimento de trabalho dentro do canal radicular, ou seja, antes do limite cemento-dentina-canal, evitando assim a disseminação de microrganismos (ESTRELA, 2009) e evitando a contaminação do osso em pacientes que façam ou fizeram uso de bifosfonatos de modo crônico ou em altas doses.

Pelo estabelecido e revisado até o presente momento devemos estabelecer condutas que devam ser adotadas, com intuito de realizar o procedimento cirúrgico de forma segura, preservando a integridade e a saúde do paciente, garantindo dessa forma o sucesso do nosso trabalho.

Faz-se mister conhecer o estado metabólico do paciente, afastando o risco do alto grau de drogas que porventura possa alterar ou prejudicar de forma acentuado, as manobras que foram planejadas.

O osso humano é continuamente remodelado através de um processo de formação e reabsorção óssea. Aproximadamente 90% da matriz orgânica do osso é constituída de colágeno tipo I, uma proteína helicoidal que é interligada nas porções carboxi (C) e amino (N) terminais (telopeptídeos) da molécula pela piridinolina e deoxipiridinolina.

Durante a reabsorção óssea, os osteoblastos degradam as fibrilas de colágeno em fragmentos moleculares de diferentes tamanhos. Os produtos de degradação são liberados na circulação sanguínea e variam desde aminoácidos livres até fragmentos carboxi e amino-terminais contendo interligadores (C e N – telopeptídeos) .

O turnover ósseo está fisiologicamente aumentado durante a infância, crescimento ou cicatrização de fratura óssea.

As elevações nos marcadores de reabsorção e formação óssea estão tipicamente balanceadas nessas circunstâncias e não tem valor diagnóstico. Contudo, os marcadores de turnover ósseo são úteis quando o processo de remodelação se encontra desbalanceado, tais como hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, osteomalácia e raquitismo, hipercalcêmica de malignidade, osteogénia e osteoporose, doença de paget, mieloma múltiplo, metástase óssea, osteodistrofia renal, uso crônico de corticoide, assim como várias doenças congênitas da formação e remodelação óssea.

Essas anormalidades podem normalizar em respostas e efetivas intervenções terapêuticas , que podem ser monitoradas por dosagens séricas ou urinárias dos marcadores de reabsorção óssea.

A dosagem do C – telo peptídeo (CTX) sanguíneo é um bom parâmetro para nos guiar.

De posse dos resultados dos exames, pode-se fazer a seguinte leitura:

Valores a serem considerados nesse exame para o risco de osteonecrose cirúrgica.

- Até 0,100 ng/ml – Paciente de alto risco (contra indicado cirurgia)
- De 0,100 ng/ml a 0,150 ng/ml – Paciente de médio risco
- Acima de 0,150 ng/ml – Paciente de baixo risco

Assim torna-se essencial esse exame toda vez que possa haver qualquer tipo de dúvida ou questionamento incerto por parte do profissional frente a um paciente que faz ou fez uso desse tipo de droga.

Há de se ressaltar que a interação da correta anamnese, somada ao exame clínico do paciente, bem como devidamente analisados seus exames complementares radiográficos, tomográficos e sanguíneos , faz evidenciar o melhor e mais adequado planejamento que se deva propor à situação deparada.

5 CONCLUSÃO

Diante do exposto, por tudo o que foi mensurado acima e pautando-se de ação profissional, e principalmente ao iniciante dessa atividade odontológica, pode-se aqui estabelecer , muito mais que um protocolo de atuação, uma verdadeira orientação a ser seguida.

Em primeiro lugar o cirurgião deve estar física e emocionalmente equilibrado, preparado e seguro da atividade que irá exercer, mantendo-se atento e disposto, o que resultará em uma maior capacidade de extrair de seu poder cognitivo toda perspicácia e observação necessárias ao trabalho.

Posteriormente e ainda dentro de um padrão de pré condicionamento, o profissional deve estar dotado de todo conhecimento técnico adquirido por ocasião de sua formação para êxito no desenvolvimento de sua atuação. Exige-se aqui que esse conhecimento esteja envolvido em um atmosfera de total domínio das ações, pois se contempla nesse ponto o desenvolvimento dos conhecimentos necessários adquiridos por ocasião dos cursos de graduação e complementares, bem como o domínio dos recursos mais específicos e modernos dentro de seu campo de trabalho.

Parte-se então para o relacionamento profissional-paciente, onde a conquista mútua da confiança se faz necessário.

A minuciosa e adequada anamnese, irá colher todas as informações acerca das condições gerais e históricas de saúde do paciente; é ponto indispensável nesse momento, pois tomando-se ciência que esse faz uso dos bifosfonatos, torna-se mister, o aprofundamento de toda esfera cautelar e preventiva das intercorrências que poderão surgir.

Diante desses conhecimentos deve-se saber a fundo o tipo de bifosfonato utilizado, bem como dosagens e via de administração. Posteriormente em ato complementar e indispensável ao tratamento, solicita-se o exame sanguíneo de CTX,

para que dentro dos parâmetros estabelecidos, decida-se pela intervenção cirúrgica ou aguardar o momento mais propício.

O profissional deve ter o total conhecimento das limitações deparadas nesses casos, mesmo que o paciente por necessidade própria ou circunstancial insista na realização da intervenção cirúrgica, o que se sobrepõe de forma suprema nesse momento é a preservação da saúde do paciente de modo a lhe poupar transtornos futuros. O diálogo e exposição técnica do caso, em linguagem de fácil entendimento ao leigo, são ações indispensáveis e necessárias para o total esclarecimento dos motivos pelos quais se optou em adiar ou contraindicar o procedimento.

7 REFERÊNCIAS

AMADEI SU et al. A influencia da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea . J Bras. Patol. Med. Lab Rio de Janeiro, feb. 2006; 42(1).

ALTUNTAL H, GÜVENER O. The effect alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. J. Oral maxillofac. Surg 2004; 33:286-293

Aldunta el. H et al. Inhibitory effect of alendronate on bone resorption of autogenous free bone grafts. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65:508 – 516.

Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. Bull world Health organ geneve, 2003; 81 (9):657-664

August m, chung k, chang y, glowacki j. Influence of estrogen status on endosseous Implant osseointegration. J oral maxillofac surg 2001 nov:59(11):1285-9:discussion 1290-1

American Association of Oral and Maxillofacio Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J oral maxillofac surg 2007:65:369-76

Astrand J, Aspenberg P. Reduction of Instability-induced bone resorption using bisphosphonates. Acta Orthop Scand 2002;73:24-30.

Adell R, Eriksson, B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. Along term follow up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. Int J Oral Maxillofacial Implants 1990; 347-359.

Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Kasemo B, Larsson K, Lundström I, MacQueen OH et al. The interface zone of inorganic implants in vivo: titanium implants bone. *Annals of Biochemical Engineering* 1983; 11:1-27.

Allsands G, Quirinen M, Michiels K, Teughels W, Komarrek A, Steenbergue DV. Impact of local and Systemic factor on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. *J Clinical Periodontology* 2008; 35:51-57.

Bell BM, Bell RE. DDS Oral Bisphosphonates and dental implants: retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:1022-1024.

Buzetti J, Polido W. Osteonecrose de maxila em região de implantes, associada ao uso endovenoso de bifosfonatos. *Rev. Dental Press Periodontia Implantol Maringá, jul./ago./set. 2008;2(3):93-102.*

Borelli A, Leite MOR, Corrêa PHS. Paratireoides e doenças ósseas metabólicas. In: Wajchenberg BL. *Tratado de endocrinologia clinica.* São Paulo: Roca; 1992. P. 845-907.

Budunelli E. et al. Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J Periodontol, Chicago, Nov. 2004; 75(11): 1516-23.*

Bell NH, Bilezikian JP, Bone III HJ, Kaur A, Maragoto A, Santora AC, Alendronate increases bone mass and reduces bone makers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2792-7.41.

Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman SK, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a Bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol* 1992; 63: 825-30.

Bozie M & Hren NI. Osteoporosis and mandibles. Dent maxillofacial Radiology 2005;35:178-184.

Capelari MM. Osteonecrose dos maxilares associada à bisfosfonatos: revista de literatura e relato de caso (monografia). Bauru (SP): Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas ;2010.

Chacon GE et al. Effect of Alendronate on Endosseous implant integration: an in vivo study. J Oral Maxillofac Surg 2006; 64:1005-1009.

Castro LF , Silva ATA Chung MC. Bifosfonatos com transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. Quim Nova 2004; 27(3):456 – 60.

Carvalho A. Bifosfonatos na implantodontia: o que devemos saber? Implant News 2009; 6(1):88-9.

Capelari HF & Collores Buzato CB. Células uma abordagem multidisciplinar. In: Pereira LAV, Arrotéia KF, editores. Osteoblastos. Ed. Manole, 2005. P. 34-49.

Capelari MM. Osteonecrose dos maxilares associada à Bifosfonatos: revista de literatura e relato de caso (monografia). Bauru (SP): Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas; 2010.

Davies JE. Understanding Peri implant endosseous healing. J Dent Educ. 2003;67(8):932-49.

Donangelo I, Coelho SM, Farias MLF. Osteogênese imperfeita no adulto e resposta ao alendronato. Arq Bras Endocrinol Metab Rio de Janeiro, June 2003;45(3):309-313.

Duarte, PM, Nociti Jr. FH. Impacto da deficiência de estrógeno e suas terapias sobre o tecido ósseo ao redor de implantes de titânio e na periodontite induzida em ratas

ovariectomizadas. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Piracicaba, Sp; 2004. XVII, 131p.

Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone Turnover in elderly canine mandible and tibia. *J. Dental Rest.* Chicago 1997; 76:336.

Dao TTT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofacial Implants* 1993; 8:137-144.

Esposito M, Hirsch JM, Lekholm V, Thomson P. Biological factor contributing to failures of osseointegrated oral implants (11) etiopathogenesis. *Eur J Oral Science* 1998; 106:721-764.

Fini M, Giavaresi G, Rimondini L, Giardino T. Titanium alloy osseointegration in cancellous and cortical bone of ovariectomized animals: histomorphometric and bone hardness measurements. *J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17:28-37.

Fleisch H. Experimental basis for the use of bisphosphonates in Paget's disease of bone. *Clin Ortop* 1987; 217:72-8.

Fugazzato PA. Implant placement with simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: Postoperative healing, early follow-up and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007;78:1664-69.

Frenkel SR, Jaffe WL, Della Valle C et al. The effect of alendronate and implant surface on bone integration and remodeling in a canine model. *J Biomed Mater Res* 2001;58:645.

Friberg B. Treatment with dental implants in patients with severe osteoporosis: a case report. *J Periodontics Restorative Dent.* Aug. 1994; 14(4):348-53.

Feller C & Gorab R. Atualização na Clínica Odontológica, In: Pinto et al. Editores. Fatores de risco, fracassos e complicações na terapêutica com implantes osseointegrados. Artes Medicas, 2000. P.135-152.

Fini M, Giavaresi G, Rimondini L, Giardino R. Titanium alloy osseointegration in cancellous and cortical bone of ovariectomized animals: histomorphometric and bone hardness measurement. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 2002; 17:28-37.

Fujimoto R, Nimi A, Nakai H, Ueda M. Effects of steroid induce osteoporosis on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 1998; 13:183.

Gegler A. et al Bifosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos, *Rev. Brasileira de Cancerologia* 2006;52 (1): 25-31.

Green JR, Zoledronic Acid: pharmacologic profile of a potent bisphosphonate. *J Organometallic Chemistry* 690 2005; 2439-448.

Giro G, Sakakura CE, Gonçalves D. Pereira RMR, Marcantonio Jr E, Orrico SRP. Effect of 1713 estradiol and alendronate on the removal torque of osseintegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J periodontal* 2007: 78:1316-1321.

Glowcki J. Impact of postmenopausal osteoporosis on the oral and maxillofacial surgery patient. *J Oral maxillofacial Surgery Clin N Am* 2007; 19:187-198.

Heras Ricón I, Zubilaga Rodriguez I, Castrillo Tambay M, Montalvo Moreno JJ. Osteonecrosis of the jaws and Bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendacions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(4):E267-71.

Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaws among bisphosphonate users. *Am J Med* . 2008;121(6):475-83.

Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. J Oral Maxillofacial Implants 2006;21:349-53.

Jaime APG, Rocha RF. Influencia da administração local de alendronate sódico no reparo ósseo em calvaria de ratas ovariectomizadas. Brasil Cienc. Odontol. Bras. Abr/Jun. 2005;8(2):70-9.

Koka S, Babu NMS, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. J Prosthodont Res. 2010;54(3):108-11.

Keller JC, Stewart M, Roehm M, Schneider GB. Osteoporosis like bone conditions affect osseointegration of implants. J Oral Maxillofacial Implants 2004;19:687-694.

Kaynak D et al. A Histopatological investigation on the bisphosphonate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. J Periodontol. Chicago, May 2000;71(5)790-96.

Kirsch A, Ackerman K. The IMZ osteointegrated implant system. Det Clin Noth Am 1989;33:733-91.

Kauffman JM. Osteoporosis in Men. Best Practice & Research Clin End & metabolism 2008;18:218-223.

Lindsay R, Cosman F. Osteoporose. Med int Seção Endocrinol 2002;15:226-237.

Leite MOR. Tratamento de osteoporose pós menopausa. Arq. Bras. Endocrinol Metab 1999; 43:442-45

Lin JH, Russell G, Gertz B. Pharmacokinetics of alendronate: an overview. Int J Clin Pract Suppl 1999:101:18-26.

Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie Cm. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Den Assoc.* 2007;73(5):417-43.

Lieberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne H, Quan H. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1995; 333:1437-43.

Lane JM. Osteoporosis medical prevention and treatment. *Spine* 1997;22:32s37s.

Ledgerton O, HornerK, Oevlin H. Osteoporosis research: A dental perspective radiography 1997;3:265-277.

Luize OS, Murakawa AC, Bosco AF, Nagata MJH, Bonfante S. A influencia da osteoporose na implantodontia. *Arquivos em odontologia, Belo Horizonte* 2005;41(2):105-192.

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of oral medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005;136(12):1658-68.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Biphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J oral maxillofacial surg.* 2005;63(11):1567-14.

Martin DC, 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 Maxillofacial Surg* . 2010;68(3):508-14.

Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative analysis of peripheral periimplant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol* 1999;70:1228-1233.

Martins MAT et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. Ver Bras Hematol Hemoter 2009;31(1):41-46.

Misch, CE. Implants dentais contemporâneos . Rio de Janeiro: Elsevier. 2008, 3 nd.

Mashiba T et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. J Bone Miner Res 2000; 15:613-20.

Mc Clung MR. Current bone mineral density data on bisphosphonates in post menopausal osteoporosis. Bone 1996; 16:195-98.

Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65(3):415-23.

Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of Alendronate in peri-implant defect regeneration. J Periodontol 1999;70:151-8.

Melton JL. Epidemiology of spinal osteoporosis. Spine 1997;22:2s-11s.

Miller PO. Anti resorptives in the management of osteoporosis. Best Praticce & Research Clin End & Metabolism 2008;22(5):849-868.

Misch CE. Implantes dentários contemporâneos. 2º. Ed. São Paulo : Editora Santos, 2000.

Mulligan R & Sobel S. Osteoporosis: diagnostic testing, interpetation and correlation with oral health implications for dentistry. Am Oen Clin N Am2005;49:463-484.

Martin DC, 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(3):508-14.

Narai S, Nagahata. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:218-223.

Papapoulos SE. Bisphosphonates: how do they work? *Best Practice & Research Clin End & Metabolism* 2008;22(5):831-847.

Qi MC, Zhou XQ, Hu J, Ou ZJ, Yang JH, Liu M et al. Oestrogen replacement therapy promote bone healing around dental implants in osteoporotic rats. *Int J Oral Maxillofacial Surgery* 2004; 33:279-285.

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(5):527-34.

Rogers MJ et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone, New York,* May 1999; 24(5):73-9.

Ruggiero et al. Practical Guidelines of the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Clin Oncol Prac* 2006;2:7-14.

Starck WJ, Epkner BN. Failure of osseointegrated dental implants after bisphosphonates therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10(1):74-8.

Steflik DE, Noel C, Mc Brayer C. Histological observation of bone remodeling adjacent to endosteal dental implants. *J Oral Implants* 1995;21:96-106.

Salvi GE, Lang NP. Host Response Modulation in the Management of periodontal diseases. J Periodontol. Chicago, Apr. 2005;32(6):108-29.

Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonates therapy. Implant dent 2006;15:212-18.

Srisubut S et al. Effect of local delivery of alendronate on bone formation in bioactive glass grafting in rats. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 2007;104:11 e 16.

Shibli JA, Aguiar KCOS, Melo L, Ferrari OS, O'Avila S, Iezzi G, Piatlelli A. Histologic Analysis of Human Peri-implant bone in type 1 osteoporosis. J Oral Implantology 2008;24 (1):12 -16.

- See more at: <http://www.hospitaldaface.com.br/noticias/osteoporose-e-do-implantes-dentario#sthash.STbVenSN.dpuf>.

Takaishi Y. et al. Clinical effect of etidronate on alveolar pyorrhea associated chronic marginal periodontitis: report of four cases. J. Inter.Med Research. Oxford, july/aug. 2001;29(4):355-65.40

Taguchi A, Ohtskuda M, Nakamoto T, Naito K, Tsuda M, Kudo Y, Motoyama E. et al. Identification of post menopausal women at risk of osteoporosis by trained general dental practitioners using panoramic radiographs. Oentomasillofacial Radiology 2007;36:149-154.

Taguchi A, Asano A, Ohtskuda M, Nakamoto T, Sueti Y, Tsuda M, Kudo Y et al. Observer performance in diagnosing osteoporosis by dental panoramic radiographs: results from the osteoporosis screening project in dentistry. Bone 2008; 43:209-213.

Taguchi A. Bone mineral density and mandibular bone quality in patients receiving dental implants. Osteoporos Int 2007;18:121-122.

Villas Boas, LK, Ricardo LH. Influencia do uso local de alendronato de sódio ou sinvastatina na densidade óssea após cirurgia em maxila de ratos. Dissertação (mestrado) – Universidade Taubaté, departamento de odontologia, 49fl, 2006.

Vieira- Negron YE et al. Effect of ovariectomy and alendronate on implant osseointegration in rats maxillary bone. J Oral implantology 2008;24:(2):76-82.

Van Steenberghe O, Quirenen M, Molly L, Jacobs R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. Periodontology 2000;33:163-171.

Wang HL, Weber D, Mc Cauley LK. Effect of Long term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. J Periodontol 2007; 78(3):584-94.

Wood MR, Vemilynea SG. A review of select dental literature on evidence based treatment planning for dental implants: report of the committee on research in fixed prosthodontics of the academy of fixed prosthodontics. Prosthodontics 2004;92:447-462.

Wong RWK, Rabie ABM. Early Healing pattern of statin-induced osteogenesis. J Oral Maxillofac Surg Edinburgh, Feb 2005;43(1):46-50. 72 Wong RWK, Rabie ABM. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. J Oral Maxillofac Surg Edinburgh Aug. 2003; 41(4):244-48.

Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Matsuzaka K, Shimono M. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. Biomaterials 2002;23:2879-2885.

Yamazaki M, Shirota T, Tokugawa Y, Motohashi M, Ohno K, Michi K et al. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999 Apr;87(4):411-18.

Yang J, Pham SM, Crabbe DL. Effects on estrogen deficiency on rat mandibular and tibial micro architecture. *Dentomaxillofac Radiol* 2003;32:247-51.

Yaffe A et al. The effect of bisphosphonate on alveolar bone resorption following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J Periodontol Chicago*, Nov. 1995;66(11):999-1003.

