

Luiz Fernando Magacho da Silva

**Utilização de bisfosfonatos administrados localmente no tratamento dos defeitos ósseos
maxilares e mandibulares**

Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Luiz Fernando Magacho da Silva

**Utilização de bisfosfonatos administrados localmente no tratamento dos defeitos ósseos
maxilares e mandibulares**

Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Luiz Fernando Magacho da Silva

**Utilização de bisfosfonatos administrados localmente no tratamento dos defeitos ósseos
maxilares e mandibulares**

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária.

(Luiz Fernando Magacho da Silva)

Porto, 2019

RESUMO

A necessidade de reconstrução e prevenção da perda óssea dos maxilares tem sido um tema de grande abordagem nos últimos anos. Entre estes temas, a utilização dos bisfosfonatos locais tem sido alvo de diversas pesquisas.

Este trabalho teve como objetivo revisar o mecanismo de ação dos bisfosfonatos e suas diferentes formulações para administração local, bem como os seus efeitos em associação aos enxertos ósseos, destacando os seus potenciais benefícios.

A metodologia envolveu uma revisão narrativa, com pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed Database*, *ScienceDirect*, assim como a utilização de literatura acadêmica impressa. As palavras-chave usadas foram: “*Bisphosphonates*”, “*Graft*”, “*Jaws*”, “*Reconstruction*”, “*Bone*” e “*Side effects*”. Os critérios de seleção dos textos foram: revisões bibliográficas e metanálises, literatura acadêmica, escritas em Português e Inglês, com data de publicação entre 2000 e 2019. Foram incluídos os estudos *in vivo* publicados, excluindo-se quaisquer estudos *in vitro*. Somente aqueles que envolvessem ossos maxilares (maxila e mandíbula) foram considerados, excluindo-se os realizados em outros ossos. De entre os estudos recolhidos, apenas aqueles que envolviam aplicação local dos bisfosfonatos foram analisados, num total de 11 estudos.

Os grupos avaliados nos diversos estudos revisados apresentaram grande heterogeneidade de metodologia, no entanto permitiram concluir que os bisfosfonatos administrados localmente apresentam em sua maior parte resultados benéficos em relação a neoformação óssea como: menor reabsorção de enxerto, melhor qualidade de osso neoformado, menor reabsorção alveolar pós-extração, maior manutenção óssea a médio prazo, e aprimoramento das capacidades regenerativas dos biomateriais. Em algumas situações, os bisfosfonatos provocaram um pequeno grau de necrose tecidual ou regeneração óssea tarde, podendo estar associada a dose acima da adequada.

Palavras-chave: “bisfosfonatos”; “maxilares”; “reconstrução óssea”; “local”

ABSTRACT

The need for reconstruction and prevention of maxillary bone loss has been a major theme in recent years. Among these topics, the use of local bisphosphonates has been the subject of several studies.

This work aimed to review the mechanism of action of bisphosphonates and their different formulations for local administration, as well as their effects in association with bone grafts, highlighting their potential benefits.

The methodology involved a narrative review, with bibliographic research in the databases Pubmed Database, ScienceDirect, as well as the use of printed academic literature. The keywords used were: "Bisphosphonates", "Graft", "Jaws", "Reconstruction", "Bone" and "Side effects". The criteria for selecting the texts were: bibliographic reviews and meta-analyzes, academic literature, written in Portuguese and English, published between 2000 and 2019. Published *in vivo* studies were included, excluding any *in vitro* studies. Only those involving maxillary bones (maxilla and mandible) were considered, excluding those concerning other bones. Among the studies collected, only those involving local application of bisphosphonates were analyzed, in a total of 11 studies.

The groups evaluated in the several reviewed studies presented a great heterogeneity of methodology, but allowed to conclude that the locally administered bisphosphonates present beneficial results in relation to bone neoformation such as: less bone graft resorption, better neoformed bone quality, less post-extraction alveolar resorption, longer bone maintenance in the medium term, and enhancement of regenerative biomaterial capacities. In some situations, the bisphosphonates caused a small degree of tissue necrosis or late bone regeneration, which may be associated with a dose above the adequate one.

Keywords: "bisphosphonates"; "jaws"; "bone reconstruction", "local"

DEDICATÓRIA

A minha esposa, por ter suportado as minhas ausências, e ter sido o meu ponto de apoio;

Aos meus filhos, que são a razão pela qual a realização deste curso;

E aos meus pais, por todo o apoio que me foi dado durante toda a minha formação académica e pessoal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Universidade Fernando Pessoa, todo seu corpo docente e funcionários, por estarem sempre ao meu dispor para que pudesse atingir os meus objetivos.

Agradeço a toda a minha família pela presença e pelo suporte nesta caminhada.

Agradeço aos meus colegas de turma, sem os quais teria sido impossível atingir o êxito neste curso.

Agradeço, em especial, a professora Adriana Pimenta, que cumpriu de forma exemplar seu papel de orientadora. Sempre disposta a contribuir para o crescimento do trabalho, trazendo seu conhecimento e acrescentando informações importantes a esta dissertação. Agradeço a sua dedicação a produção deste texto.

ÍNDICE

I-	Introdução.....	p. 1
II-	Materiais e métodos.....	p. 3
III-	Desenvolvimento	p. 4
	1. Bisfosfonatos.....	p. 4
	2. Principais efeitos adversos.....	p. 5
	3. Principais fármacos, veículos e associações no uso local.....	p. 6
	4. Aplicação local dos BP na regeneração óssea dos maxilares.....	p. 7
	5. Efeitos adversos do uso local de bisfosfonatos	p. 11
IV-	Discussão.....	p. 13
V-	Conclusão	p. 15
VI-	Bibliografia.....	p. 16
VII-	Anexos.....	p. 22

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 - Estrutura química dos BP, classificação, mecanismo de ação dependendo do grupo, efeitos e aplicações terapêuticas (Catallini *et al.*, 2012). Em Anexop. 22

ÍNDICE DE TABELAS

- Tab. 1 – Comparação da perda de altura de enxerto nos 6 grupos (Möller *et al.*, 2014).....p. 9
- Tab. 2 – Comparação do conteúdo ósseo mineral dos 3 grupos (Baiomy *et al.*, 2014).....p. 10
- Tab. 3 – Comparação da densidade óssea mineral dos 3 grupos (Baiomy *et al.*, 2014).....p. 10
- Tab. 4 – Estudos envolvendo reconstrução óssea maxilar/mandibular com o uso de BP...p. 11

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BP – Bisfosfonatos

ATP – Adenosina tri-fosfato

BIC – Contato osso-implante

ZOL – Zoledronato

AL – Alendronato

GC – Grupo controle

I- INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é um tecido conectivo mineralizado, com uma capacidade de resposta ao trauma única (Davies e Hosseini, 2000). As células envolvidas nesta reparação são os osteoclastos, osteócitos e osteoblastos. Quando uma lesão gera um defeito ósseo, as células originadas do periósteo promovem a reparação tecidual (Davies e Hosseini, 2000; Junqueira e Carneiro, 2013). No entanto, quanto maior o defeito ósseo, mais difícil se torna o seu reparo. Além disso, frequentemente os procedimentos em cirurgia oral e maxilofacial envolvem a substituição do osso perdido através de enxertos ósseos, com o objetivo de recuperar a função, melhorar a estética gengival e facial e permitir a reabilitação com implantes dentários. (Mazzoneto, Netto e Nascimento, 2012).

Atualmente, os enxertos são o tratamento de escolha para a reparação de defeitos ósseos. Eles podem ser classificados como autógenos, removidos do próprio indivíduo, homogêneos, removidos de outro indivíduo de mesma espécie, normalmente obtidos de cadáveres e bancos de ossos, heterógenos, obtidos de outra espécie, ou sintéticos, que são chamados de biomateriais.

Estes biomateriais estão sendo pesquisados com o intuito de torná-los mais baratos, seguros e fáceis de utilizar. Estes materiais podem ser criados a partir de hidroxiapatita, fosfato tricálcico, vidro bioactivo, cerâmicas e polímeros (Kumar, Vinitha e Fathima, 2013). No entanto, estes materiais ainda são somente osteocondutores, com limitação no reparo (Mazzoneto, Netto e Nascimento, 2012).

Com o objetivo de melhorar os resultados dos biomateriais como enxertos ósseos, estes estão sendo combinados com diferentes compostos como hormônios, fatores de crescimento e outros fármacos. Dentro destes estão os bisfosfonatos (BP) (Martin e Bettencourt, 2018).

Os BP são usualmente utilizados no tratamento da osteoporose pós-menopausa e no tratamento oncológico de pacientes com doença metastática (Ruggiero e Dodson, 2014). Por estarem frequentemente associados a osteonecrose dos maxilares, estes fármacos tiveram os seus benefícios com relação as patologias orais deixados para um segundo plano.

No entanto, diversos estudos evidenciam inúmeros benefícios no uso local dos BP em medicina dentária (SHAH *et al.*, 2017). A associação de BP aos biomateriais apresenta

vantagens não só na neoformação óssea, mas principalmente sobre a prevenção da reabsorção do tecido ósseo (Houshmand *et al.*, 2007; Kettenberger *et al.*, 2017).

Este trabalho teve como objetivo revisar o mecanismo de ação dos BP e suas diferentes formulações para administração local, bem como os seus efeitos em associação aos enxertos ósseos, destacando os seus potenciais benefícios.

II- MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi elaborado como uma revisão narrativa, onde foi realizada pesquisa bibliográfica *online*, na base de dados *Pubmed Database*, *ScienceDirect*, assim como a utilização de literatura acadêmica impressa. As palavras-chave usadas foram: “*Bisphosphonates*”, “*Graft*”, “*Jaws*”, “*Reconstruction*”, “*Bone*” e “*Side effects*”. Os critérios de seleção dos textos foram: revisões bibliográficas e metanálises, literatura acadêmica, escritas em Português e Inglês, com data de publicação entre 2000 e 2019.

No que se refere à revisão efetuada sobre estudos com aplicação local dos BP na regeneração óssea foram incluídos os estudos *in vivo* publicados, excluindo-se quaisquer estudos *in vitro*. Somente aqueles que envolvessem ossos maxilares (maxila e mandíbula) foram considerados, excluindo-se os realizados em outros ossos. De entre os estudos recolhidos, apenas aqueles que envolviam aplicação local dos BP foram analisados, num total de 11 estudos.

III- DESENVOLVIMENTO

1 – Bisfosfonatos

Os BP são inibidores da reabsorção óssea (Cremers and Papapoulos, 2011). Estes fármacos são formados por um átomo central de carbono unido a dois átomos de fosfato e a duas cadeias acessórias (R1 e R2) (Figura 1), o que possibilita a síntese de inúmeros compostos com diferentes propriedades (Russell, 2011). As moléculas que possuem nitrogênio em sua composição são chamados de nitrogenados, e incluem o alendronato, o pamidronato, o residronato e zoledronato. Os BP simples, ou não-nitrogenados, foram os primeiros criados e submetidos a testes em animais, e incluem o etidronato e clodronato (Soares *et al.*, 2016).

Os BP são fármacos administrados tanto pela via enteral quanto parenteral, no entanto sua absorção por via enteral é muito baixa, com reduzida biodisponibilidade, principalmente os não-nitrogenados (Cremers e Papapoulos, 2011).

Os BP são fármacos antimetabólicos que entram no espaço extracelular e se ligam seletivamente aos cristais de hidroxiapatita na superfície óssea (Altundal H, Guvener O, 2004, Cremers and Papapoulos, 2011). Uma vez nas superfícies ósseas, entram em contato com os osteoclastos, osteoblastos e osteócitos. A reabsorção óssea provocada pelos osteoclastos leva a dissociação dos BP da parede óssea, e conseqüentemente à entrada destes para o interior dos osteoclastos por endocitose. (Coxon *et al.*, 2008).

No interior dos osteoclastos, os BP, de ambos os tipos, produzirão uma reação em cadeia, que culmina com a apoptose destas células. Os não-nitrogenados vão agir através de sua incorporação em moléculas de ATP, levando a distúrbio na via intracelular dependente de ATP (Rogers *et al.*, 2011). Enquanto os nitrogenados produzirão um efeito mais potente, agindo sobre a via da biossíntese do mevalonato, inibindo a enzima farnesil pirofosfato sintase, levando a um acúmulo intracelular de isopentenil pirofosfato, que resulta numa resposta inflamatória, com acumulação de um análogo não hidrolisável da ATP que inibe a adenina nucleótido translocase mitocondrial e leva a apoptose celular (Mönkkönen *et al.*, 2006. Ebetino *et al.*, 2011, Baroncelli and Bertelloni, 2014).

Ambos os tipos de BP, especialmente os nitrogenados previnem a apoptose dos osteoblastos e osteócitos, apresentando efeitos benéficos sobre os ossos. (Bellido and Plotkin, 2011; Ebetino *et al.*, 2011). Este efeito anti-apoptótico é separado do efeito sobre os

osteoclastos e é dose dependente, sendo que doses menores e mais constantes são mais benéficas. A preservação de tecido ósseo com osteoblastos maduros e a manutenção da rede de osteócitos em combinação com os efeitos anti-catabólitos abrem novas possibilidades terapêuticas para os BP (Bellido and Plotkin, 2011). Os BP vão agir de inúmeras maneiras sobre as células que atuam sobre a remodelação, neoformação e reabsorção óssea. Alguns destes mecanismos podem ser vistos na figura 1 em anexo (Catallini *et al.*, 2012).

Estes fármacos desaparecem do plasma rapidamente, sendo incorporados no tecido ósseo. Assim que adsorvidos pelo osso, os BP são deslocados pelos osteoclasto, sofrendo endocitose, no entanto estes podem ser novamente readsorvidos pelo osso ou liberados na corrente sanguínea, uma vez que os osteoclastos sofram apoptose (Baroncelli and Bertelloni, 2014). Os BP são liberados e reabsorvidos constantemente, o que faz com que eles sejam eliminados lentamente, e que tenham ação por anos (Cremers and Papapoulos, 2011).

2- Principais efeitos adversos

Os BP possuem diversos efeitos adversos, uns a se apresentar mais comumente na via oral enquanto outros são mais comuns na administração intravenosa.

Para os BP orais, o principal efeito adverso é a irritação gastrointestinal. Acomete de 20 a 30% dos usuários do fármaco e é frequentemente responsável pelo abandono do tratamento. Por causa do risco de refluxo esofágico, com subsequente irritação e erosão, os pacientes são aconselhados a não se deitar após administração oral do BP (Reid, 2015).

No caso da administração por via intravenosa, o evento que precisa de maior atenção é a resposta de fase aguda. Os principais sinais e sintomas são febre, dor músculo-esquelética e mal-estar, como uma sensação de gripe. No entanto, as respostas podem ser mais amplas e envolver qualquer tecido, como o sistema gastrointestinal, o trato respiratório e os olhos (Reid *et al.*, 2010). A inflamação ocular provocada por BP é um processo raro porém agudo e sério, que no entanto responde bem ao tratamento com corticoides (Herrera *et al.*, 2019).

A hipocalcemia na sua forma grave é um efeito adverso raro, normalmente associado a condições predisponentes, como deficiência de vitamina D, e doses intravenosas. A hipocalcemia não é incomum, e usualmente é passageira e assintomática (Reid *et al.* 2010).

A alteração da função renal também é um problema a se considerar no uso dos BP. Os BP intravenosos tem potencial nefrotóxico, devendo-se monitorar a taxa de filtração glomerular de cada paciente assim como a correta dose de uso desses fármacos (Reid, 2015).

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos BP está mais relacionada aos fármacos de uso parenteral em doses mais altas e usados com o objetivo de tratamento de câncer (Reid *et al.* 2010). Não houve diferença significativa em estudos em pacientes com osteoporose que indique que pacientes em uso de BP orais apresentam maior predisposição a osteonecrose do que pacientes pós-menopausa (Pazianas, Blumentals e Miller, 2008).

As fraturas atípicas do fêmur se apresentam em decorrência do uso prolongado de BP, no entanto, elas dão conta de um décimo do número de fraturas clássicas evitadas, portanto seu efeito benéfico se sobrepõe a este efeito adverso (Reid, 2015).

Por conta dos efeitos adversos provocados pelo uso sistêmico destes fármacos (Reid, 2015; Bedogni *et al.*, 2010), pesquisadores voltaram suas atenções para o desenvolvimento de métodos de uso local dos BP (Peter *et al.*, 2005; Jakobsen *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2013). A intenção é de que os BP influenciem positivamente a reparação óssea sem causar os efeitos adversos indesejados (Harmankaya *et al.*, 2013; Bobyin *et al.*, 2014).

3- Principais fármacos, veículos e associações no uso local

Diversos estudos sugerem várias maneiras de administração local dos BP. No caso do preenchimento de defeitos ósseos estes normalmente estão associados a enxertos. Estudos foram realizados associando vidro bioativo ao zoledronato (Valimaki *et al.*, 2006) e ao alendronato (Srisubut *et al.*, 2007).

Também foi relatada a utilização de gel de ácido hialurônico carregado de zoledronato (Kettenberger *et al.*, 2014), além de sua associação com nanopartículas de hidroxiapatita (Kettenberger *et al.*, 2015), e a associação de zoledronato ao poli (ácido lático-co-ácido glicólico) (Gou *et al.*, 2014) ou a sacarose isobutirato acetato (Cheng *et al.*, 2014).

O alendronato foi associado como potencializador da regeneração óssea a enxertos heterógenos (Kwak *et al.*, 2018) e enxertos autógenos (Ozer *et al.*, 2017).

O residronato foi associado a um cimento de silicato de cálcio com a intenção de aumentar a função osteoblástica no uso de implantes ortopédicos (Gong *et al.*, 2014).

Na reabilitação dentária, os BP têm sido associados diretamente aos implantes dentários (Abtahi, Tengvall, Aspenberg, 2012). Tanto o alendronato quanto o zoledronato foram associados a hidroxiapatita no tratamento da superfície de implantes objetivando melhores resultados de osteointegração (Pura, Bobyne e Tanzer, 2016; Zhu *et al.*, 2014).

No entanto, a maioria dos estudos na reconstrução e preservação de tecido ósseo maxilar ou mandibular foi utilizada solução salina associada aos BP como meio de diluição do fármaco em sua formulação de pó para diluição (Baiomy *et al.*, 2014, De Sarkar *et al.*, 2014, Fischer *et al.*, 2014, Möller *et al.*, 2014, Lozano-Carrascal *et al.*, 2016, Dundar *et al.*, 2017).

4- Aplicação local dos BP na regeneração óssea dos maxilares

Diversos estudos foram realizados com o intuito de avaliar o poder inibitório da reabsorção óssea, no entanto poucos estudos foram realizados em humanos, tendo a maioria sido realizada em modelos animais. As principais conclusões desses estudos são a seguir apresentadas.

Fischer em 2014, em estudo com o pamidronato em alvéolos após extrações dentárias, mostrou que pequenas diferenças foram evidenciadas entre o grupo teste e o grupo controle no que representava a perda óssea vertical (osso bucal: 1,01mm vs 1,15mm; osso lingual: 0,92mm vs 1,15mm). No entanto, a perda óssea horizontal foi quase três vezes maior no grupo controle (2,19 – 1,81mm vs 0,80 – 0,91mm) ao nível correspondente a 3mm abaixo da linha amelocementária. Concluiu que a administração local do pamidronato associado a um substituto ósseo atrasou o processo de cicatrização alveolar, porém também pode reduzir as alterações dimensionais horizontais pós-extração dentária. Além disso, o pamidronato parece impedir a reabsorção do substituto ósseo.

De Sarkar, em 2015, em estudo com alvéolos em humanos, evidenciou que a utilização de esponja de colagénio em alvéolos pós-exodontia, associados ou não aos BP favoreciam a menor perda óssea. Além disso, demonstrou que a associação do BP fazia com que a perda óssea a longo prazo ainda fosse menor, que ao final de 4 meses no grupo com colagénio puro apresentava prevenção de perda óssea de 22,8% enquanto que o grupo que se associava o BP apresentava prevenção de 44,38%.

Em estudo de 2016, Lozano-Carrascal demonstrou que, em análise histomorfométrica de alvéolos pós-extração em cães, os resultados da associação de Pamidronato e enxerto

xenógeno (MP3®) superavam estatisticamente aqueles obtidos somente com o enxerto. Os defeitos ósseos foram divididos em 4 grupos, pequenos defeitos (controle – SC e teste – ST) e grandes defeitos (controle – LC e teste – LT). Os defeitos foram avaliados após 4 e 8 semanas de cicatrização. Foram avaliados os parâmetros: neoformação óssea (NB), enxerto residual (RG) e presença de tecido conjuntivo (CT). Após 4 semanas NB era maior em ST comparado aos outros grupos e LT comparado a LC ($p < 0,05$); RG era maior em SC e LC comparado a ST e LT ($p < 0,05$); e CT era maior nos defeitos grandes comparados aos defeitos menores. Após 8 semanas, NB era maior nos grupos teste em comparação aos de controle ($p < 0,005$); RG era significativamente maior nos grupos controle ($p < 0,005$); e CT era maior também nos defeitos grandes em comparação aos defeitos menores ($p < 0,005$).

Em estudo de 2016, Lozano-Carrascal demonstrou que, em análise histomorfométrica de alvéolos pós-extração em cães, os resultados da associação de Pamidronato e enxerto xenógeno (MP3®) superavam estatisticamente aqueles obtidos somente com o enxerto. Os defeitos ósseos foram divididos em 4 grupos, pequenos defeitos (controle – SC e teste – ST) e grandes defeitos (controle – LC e teste – LT). Os defeitos foram avaliados após 4 e 8 semanas de cicatrização. Foram avaliados neoformação óssea (NB), enxerto residual (RG) e presença de tecido conjuntivo (CT). Após 4 semanas NB era maior em ST comparado aos outros grupos e LT comparado a LC ($p < 0,05$); RG era maior em SC e LC comparado a ST e LT ($p < 0,05$); e CT era maior nos defeitos grandes comparados aos defeitos menores. Após 8 semanas, NB era maior nos grupos teste em comparação aos de controle ($p < 0,005$); RG era significativamente maior nos grupos controle ($p < 0,005$); e CT era maior também nos defeitos grandes em comparação aos defeitos menores ($p < 0,005$).

Houshmand, em 2007, em estudo com defeitos ósseos mandibulares, utilizou Bio-Oss associado a pamidronato como grupo teste, Bio-Oss® isolado como grupo controle positivo e sem enxerto como grupo controle negativo. Os resultados mostraram que houve diferença significativa entre o grupo teste e grupo controle negativo ($p < 0,001$). Verificou-se menos osteoclastos no grupo teste do que nos outros grupos ($p < 0,001$). A conclusão foi de que a adição do BP ao Bio-Oss melhora os efeitos osteocondutores e regenerativos.

Em enxerto em bloco realizado mandíbula de porcos, o uso de alendronato associado a membrana Bio-Gide® ou a enxerto Bio-Oss® ou somente ao enxerto autógeno se mostrou muito efetivo na redução da reabsorção óssea, quando comparadas estas três situações sem o

bisfosfonato nos controlos, garantindo melhor reconstrução da área pretendida (Möller *et al.*, 2014). (Tabela 1)

Tabela 1 – Comparação da perda de altura de enxerto nos 6 grupos (Möller *et al.*, 2014)

Bio-Gide®	Bio-Gide® + BP	Bio-Oss®	Bio-Oss® + BP	Enxerto	Enxerto + BP
1,52%	0,65%	4,20%	1,16%	6,01%	1,25%
p=0,002		p=0,001		p=0,006	

Ozer, em 2017, realizou um estudo com enxertos em ramo mandibular de coelhos, com grupos envolvendo: nenhum tratamento, irrigação com alendronato, alendronato+enxerto autógeno e enxerto autógeno somente. Os resultados em 4 semanas após o enxerto demonstraram menor permanência de enxerto no grupo alendronato+enxerto, quadro que se reverteu com 8 semanas pós-cirurgia, onde este grupo evidenciou maior permanência de enxerto a longo prazo, o que leva a concluir que o uso local do alendronato em conjunto com o enxerto autógeno melhora a sua capacidade osteocondutora, permite que este permaneça mais tempo no defeito ósseo e favorece a ossificação do defeito ósseo.

Em trabalho envolvendo defeitos críticos em palato de ratos, foi realizada uma comparação entre a utilização local e sistêmica de BP associada a enxerto ósseo. Com 6 semanas de pós-operatório, a análise tomográfica volumétrica evidenciou um aumento significativo na fração de volume ósseo tanto no grupo tratado com BP sistêmico (62,99 ±14,31%) quanto no grupo local (69.35 ±13.18%), quando comparados ao grupo com enxerto somente (39.18±10.18%). De forma similar, a análise histológica demonstrou um aumento significativo no volume ósseo em ambos os grupos, sistêmico (78.76 ±18.00%) e local (89.95 ±4.93%), quando comparados ao grupo somente com enxerto (19.74±18.89%). A concluir que a terapia local com BP resultou em sucesso clínico dos enxertos ósseos, com margens reduzidas de reabsorção e osteogênese elevada, enquanto pode evitar os efeitos do BP nas funções dos osteoclastos periféricos. Além disso, a facilidade de seu uso local pode trazer vantagens quando comparado ao seu uso sistêmico (Hong *et al.*, 2018).

Em 2011, Küçük, numa pesquisa sobre distração osteogênica comparou os efeitos de uso sistêmico e uso local de BP na neoformação óssea. Os resultados obtidos demonstraram que não houve diferença significativa entre os grupos teste, no entanto, ambos os grupos, tanto o que usou o BP de forma local quanto o que utilizou de forma sistêmica, apresentaram melhor formação óssea em comparação ao grupo controle.

Em estudo relacionado a distração osteogênica, onde foi realizada a medição radiográfica do conteúdo ósseo mineral na área de interesse (medido em gramas) e a densidade mineral óssea (medida em gramas/cm³), a utilização de injeções locais de alendronato ou ac. zoledrônico permitiram a formação de novo tecido ósseo com maior qualidade e maior quantidade comparado ao grupo controlo (Baiomy *et al.*, 2014). (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 – Comparação do conteúdo ósseo mineral dos 3 grupos (Baiomy *et al.*, 2014).

Período	Solução salina		Ácido zoledrônico		Alendronato		Valor -f	Valor – p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
2 semanas	1,1347	0,00153	1,2137	0,0288	1,1990	0,01513	14,913	0,005
6 semanas	1,798	0,0068	2,277	0,1945	2,133	0,0502	184,085	<0,001
10 semanas	2,149	0,2033	2,762	0,4536	2,601	0,1305	15,038	0,005

Tabela 3 – Comparação da densidade óssea mineral dos 3 grupos (Baiomy *et al.*, 2014).

Período	Solução salina		Ácido zoledrônico		Alendronato		Valor -f	Valor – p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
2 semanas	0,2788	0,1149	0,3770	0,01478	0,3589	0,01478	31,674	0,001
6 semanas	0,5617	0,0230	0,7917	0,0146	0,7274	0,0197	93,007	<0,001
10 semanas	0,7818	0,006	0,9775	0,01339	0,9134	0,0205	157,336	<0,001

Dundar, em 2017, também em estudo sobre a distração osteogênica, demonstrou que o ácido zoledrônico em uso sistêmico apresenta melhores resultados quando comparado ao seu uso local, porém ambas as situações foram benéficas quando comparadas com o grupo controlo. A área da distração osteogênica foi preenchida por osso neoformado nos grupos controlo e com o uso local e sistêmico de bisfosfonatos, tanto histológica quanto histomorfometricamente. Além disso, osso neoformado, osteoblastos, osteoclastos, osteopontina e fator de crescimento vascular endotelial foram encontrados em maior quantidade nos grupos de uso sistêmico em comparação aos outros grupos, no entanto, o grupo de uso local também apresentou valores maiores que o grupo controlo.

O resumo dos estudos apresentados é visto na Tabela 4.

Tabela 4 – Estudos envolvendo reconstrução óssea maxilar/mandibular com o uso de BP

Estudo	Modelo	Materiais	Fármaco	Resultado
Fischer <i>et al.</i> , 2014	Alvéolo dentário – n = 2 cães	Enxerto heterógeno (Gen-Os®) com ou sem BP	Ac. Pamidrônico 90mg/ml	Perda óssea horizontal 3x menor com o uso de BP
De Sarkar <i>et al.</i> , 2015	Alvéolo dentário – n = 20 humanos;	Esponja de colágeno com e sem BP	Alendronato 20mg/ml	4 meses Sem BP - menos 22,8% Com BP – menos 44,38%
Lozano-Carrascal <i>et al.</i> , 2016	Alvéolo dentário n = 6 cães	Enxerto heterógeno (MP3®) com ou sem BP	Pamidronato 9mg/ml	Aumento na substituição do enxerto heterógeno após 4 e 8 semanas.
Houshmand <i>et al.</i> , 2007	Defeito mandibular n = 8 ovelhas	Bio-Oss® ou Bio-Oss®+BP	Pamidronato	Melhor resultado com Bio-Oss® com BP e menor presença de osteoclastos
Möller <i>et al.</i> , 2014	Ramo mandibular n = 6 porcos	Enxerto em bloco autógeno sozinho ou com Bio-Gide® ou Bio-Oss®	Alendronato 1mg/ml	BP reduziu a perda óssea no enxerto e maior BIC no parafuso de estabilização do enxerto
Ozer <i>et al.</i> , 2017	Ramo mandibular n = 20 coelhos	Sem tratamento; Irrigação com BP; BP + enxerto autógeno; enxerto autógeno	Alendronato 1mg/ml	BP + enxerto autógeno apresenta pior resultado a curto prazo; a longo prazo melhor resultado
Hong <i>et al.</i> , 2018	Palato duro n = 34 ratos	Sem enxerto; enxerto somente; enxerto+BP sistêmico; enxerto+BP local	Ac. Zoledrônico 0.005 mg/ml	BP+enxerto, tanto sistêmico quanto local, apresentam melhores resultados.
Küçük <i>et al.</i> , 2011	Distração osteogênica n = 30 coelhos	Distrator (9 dias – 0,8mm/dia) + injeção sistêmica e esponja de BP local	Alendronato Esponja com solução com 2mg	Local=sistêmico>GC
Baiomy <i>et al.</i> , 2014	Distração osteogênica n = 45 cães	Distrator (10 dias - 10 mm) + injeção local de BP a cada 2 dias	Alendronato 0,75µg/kg em 1ml Ac. Zoledrônico 0,1mg/kg em 1ml	Densidade óssea e quantidade óssea. ZOL>AL>GC
Alp <i>et al.</i> , 2017	Distração osteogênica n = 20 coelhos	Distrator (10[1mm/dia]/5[2mm/dia] dias) + injeção de BP	Alendronato 0,75µg/kg	Neoformação óssea 1mm/dia+BP>1mm/dia >2mm/dia+BP >2mm/dia
Dundar <i>et al.</i> , 2017	Distração osteogênica n = 30 ratos	Distrator (10 dias) + esponja com BP ou injeção sistêmica	Ac. Zoledrônico 2mg em 0,1ml (local)	Neoformação óssea Sistêmica>Local>GC

5- Efeitos adversos do uso local de bisfosfonatos

Não existem ainda estudos específicos sobre os efeitos adversos nesta via de administração destes fármacos, no entanto, acredita-se que a biodisponibilidade destes fármacos seja muito menor do que quando administrados de forma parenteral. Alguns estudos mostraram que o alendronato é adsorvido pelo osso na razão de 10% da dose administrada, podendo chegar a 2% da dose em outros ossos, o que pode gerar alguns efeitos sistêmicos (Binderman, Adut, Yaffe, 2000).

Com relação a efeitos adversos locais, o desconhecimento da dose correta dos BP aplicados em alvéolos dentários, pode levar a demora do início da reparação alveolar no caso de doses indevidas (Fischer *et al.*, 2014).

Em estudo envolvendo enxerto em bloco associado ao alendronato, foi evidenciado em alguns casos pequenas áreas de osteonecrose nas bordas do enxerto, podendo estar associadas à dose utilizada deste fármaco (Möller *et al.*, 2014).

IV- DISCUSSÃO

Os efeitos dos BP são muito variados. Recentes dados obtidos de estudos *in vivo* e *in vitro* têm demonstrado que eles não agem somente inibindo a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, mas também estimulam a atividade osteoblástica (Lozano-Carrascal *et al.*, 2017). Entretanto estas propriedades dependem da dose, via de administração e do princípio ativo utilizado (Bernardi *et al.*, 2007).

Esta revisão permitiu a avaliação da influência do uso local de BP na reconstrução óssea maxilar e mandibular e na prevenção de perda óssea.

De acordo com a maioria dos artigos analisados nesta revisão, a aplicação tópica de BP em defeitos ósseos ou alvéolos ósseos pós-extração dentária parece ser uma opção segura e livre de risco.

Todos os estudos envolvidos na revisão demonstraram que as áreas tratadas com BP apresentaram algum benefício, como menor reabsorção de enxerto (Houshmand *et al.*, 2007; Möller *et al.*, 2014; Hong *et al.*, 2018), melhor qualidade de osso neoformado (Küçük *et al.*, 2011; Baiomy *et al.*, 2014; Alp *et al.*, 2017; Dundar *et al.*, 2017), maior manutenção óssea a médio prazo (Ozer *et al.*, 2017), assim como menor reabsorção alveolar pós-extração (Fischer *et al.*, 2014; De Sarkar *et al.*, 2015; Lozano-Carrascal *et al.*, 2016).

No entanto, o estudo de Ozer, em 2017, demonstrou que, a curto prazo, houve um pior resultado do enxerto tratado com o BP, o que pode sugerir algum distúrbio na neoformação óssea em seu primeiro momento, porém, a médio prazo, este estudo evidenciou melhora no resultado, devido basicamente, a maior manutenção da estrutura do enxerto, por inibição da atividade osteoclástica.

A inexistência de um protocolo de utilização local de BP leva a uma alta variabilidade de doses apresentadas pelos diversos grupos teste de estudos. Alguns destes estudos evidenciaram, apesar de resultado final satisfatório, um início tardio da regeneração óssea (Fischer *et al.*, 2014) e presença de necrose tecidual em enxerto associado aos BP (Möller *et al.*, 2014).

Apesar dos resultados satisfatórios, a heterogeneidade dos estudos não permite a sua comparação plena. Além disso, a grande variação de metodologias indicam a necessidade de padronização dos estudos a serem realizados nesta área.

Outro ponto importante levantado por esta revisão foi a existência somente de um estudo em humanos sobre a ação de BP locais no tratamento dos defeitos ósseos maxilares em mandibulares que não abordasse o tema de implantes dentários, que foi o estudo de De Sarkar, em 2015, abordando alvéolos pós-exodontia com biomateriais associados ao pamidronato.

Também não há dados suficientes nestes estudos que demonstrem resultados a longo prazo. Isto impossibilita a avaliação da longevidade destes enxertos, evidenciando a necessidade de mais estudos com acompanhamento mais duradouro dos sujeitos testados.

V- CONCLUSÃO

Apesar da grande variabilidade de metodologias apresentadas pelos estudos revisados, pode-se concluir que o tratamento tópico com BP parece promover uma menor reabsorção de enxerto, melhorar a qualidade de osso neoformado, reduzir a reabsorção alveolar pós-extração, aumentar a manutenção óssea a médio prazo e aprimorar as capacidades regenerativas dos biomateriais.

Além disso, evidenciou-se a necessidade de mais estudos específicos em humanos e de trabalhos que abordem qual a melhor dosagem e veículo de administração.

Os efeitos adversos foram pontuais e locais e não justificam a não utilização destes fármacos nos tratamentos dos defeitos ósseos.

VI- BIBLIOGRAFIA

1. Alp, Y. E., Taskaldiran, A., Onder, M. E., Karahan, S., Kocyigit, I. D., Atil, F. e Tekin, U. (2017). Effects of local low-dose alendronate injections into the distraction gap on new bone formation and distraction rate on distraction osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 28(8), pp. 2174–2178.
2. Abtahi, J, Tengvall, P. e Aspenberg P. (2012). A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone*, 50(5), pp. 1148–1151.
3. Altundal, H. e Guvener, O. (2004). The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 33(3), pp. 286-293.
4. Baiomy, A.A., Nassan, M.A., Abdellatif E.M., Abdel Fattah A., El-Fekey A.A. e Abdel Aal A.B. (2014). Experimental comparison of the effects of locally administered zoledronic acid and alendronate on the rate of mandibular distraction osteogenesis in dogs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 118(1), pp. 35-42.
5. Baroncelli, G.I. e Bertelloni, S. (2014). The use of bisphosphonates in pediatrics. *Hormone Research in Paediatrics*, 82(5), pp. 290-302.
6. Bedogni, A., Bettini, G., Totola, A., Saia, G. e Nocini P.F. (2010). Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(7), pp. 1662–1666.
7. Bellido, T. e Plotkin, L.I. (2011). Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone*, 49(1), pp. 50-55.
8. Berardi, D., Carlesi, T., Rossi, F., Calderini, M., Volpi, R. e Perfetti G. (2007). Potential applications of bisphosphonates in dental surgical implants. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 20(3), pp. 455-465.
9. Binderman, I., Adut, M. e Yaffe, A. (2000). Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *Journal of Periodontology*, 71(8), pp. 1236-1240.
10. Bobyn, J.D., Thompson, R., Lim, L., Pura, J.A., Bobyn, K. e Tanzer, M. (2014). Local alendronic acid elution increases net periimplant bone formation: a micro-CT analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 472(2), pp. 687–694.

11. Cattalini, J. P., Boccaccini, A. R., Lucangioli, S. e Mouriño, V. (2012). Bisphosphonate-based strategies for bone tissue engineering and orthopedic implants. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 18(5), pp. 323-340.
12. Cheng, T.L., Murphy, C.M., Cantrill, L.C., Mikulec, K., Carpenter, C., Schindeler, A. e Little D.G. (2014). Local delivery of recombinant human bone morphogenetic proteins and bisphosphonate via sucrose acetate isobutyrate can prevent femoral head collapse in Legg-Calve-Perthes disease: a pilot study in pigs. *International Orthopaedics*, 38(7), pp. 1527-1533.
13. Coxon, F.P., Thompson, K., Roelofs, A.J., Ebetino, F.H. e Rogers, M.J. (2008). Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and nonresorbing cells. *Bone*, 42(5), 848-860.
14. Cremers, S. e Papapoulos, S. (2011). Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*, 49(1), pp. 42-49.
15. Davies, J.E. e Hosseini, M.M. (2000). Histodynamics of endosseous wound healing. In: Davies J.E. *Bone Engineering*. Toronto, pp. 1-14.
16. De Sarkar, A., Singhvi, N., Shetty, J.N., Ramakrishna, T., Shetye, O., Islam, M. e Keerthy, H. (2015). The Local Effect of Alendronate with Intra-alveolar Collagen Sponges on Post Extraction Alveolar ridge Resorption: A Clinical Trial. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(2), p. 344-356.
17. Dundar, S., Artas, G., Acikan, I., Yaman, F., Kirtay, M., Ozupek, M.F., Asutay, F. e Kom, M. (2017). Comparison of the effects of local and systemic zoledronic acid application on mandibular distraction osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 28(7), e621-e625.
18. Ebetino, F.H., Hogan, A.M., Sun, S., Tsoumpra, M.K., Duan, X., Triffitt, J.T., Kwaasi, A.A., Dunford, J.E., Barnett, B.L., Oppermann, U., Lundy, M.W., Boyde, A., Kashemirov, B.A., McKenna, C.E. e Russell, R.G. (2011). The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone*, 49(1), pp. 20-33.
19. Fischer, K.R., Stavropoulos, A., Calvo-Guirado, J.L., Schneider, D. e Fickl, S. (2015). Influence of local administration of pamidronate on extraction socket healing -- a histomorphometric proof-of-principle pre-clinical in vivo evaluation. *Clinical Oral Implants Research*, 26(10), pp. 1135-1142.
20. Gong, T., Wang, Z., Zhang, Y., Sun, C., Yang, Q., Troczynski, T. e Hafeli U.O. (2014). Preparation, characterization, release kinetics, and in vitro cytotoxicity of

- calcium silicate cement as a risedronate delivery system. *Journal of Biomedical Materials Research: Part A*, 102(7), pp. 2295-2304.
21. Gou, W., Wang, X., Peng, J., Lu, Q., Wang, Y., Wang, A., Guo, Q., Gao, X., Xu, W. e Lu, S. (2014) Controlled delivery of zoledronate improved bone formation locally in vivo. *PLoS One*, 9(3), e91317.
 22. Harmankaya, N., Karlsson, J., Palmquist, A., Halvarsson, M., Igawa, K., Andersson, M. e Tengvall, P. (2013). Raloxifene and alendronate containing thin mesoporous titanium oxide films improve implant fixation to bone. *Acta Biomaterialia*, 9(6), pp. 7064–73.
 23. Herrera, I., Kam, Y., Whittaker, T. J., Champion, M. e Ajlan, R. S. (2019). Bisphosphonate-induced orbital inflammation in a patient on chronic immunosuppressive therapy. *BMC Ophthalmology*, 19(1): p. 51.
 24. Hong, C., Quach, A., Lin, L., Olson, J., Kwon, T., Bezouglaia, O., Tran, J., Hoang, M., Bui, K., Kim, R.H., Tetradis, S. (2018). Local vs. systemic administration of bisphosphonates in rat cleft bone graft: A comparative study. *PLoS One*. 13(1), e0190901.
 25. Houshmand, B., Rahimi, H., Ghanavati, F., Alisadr, A. e Eslami, B. (2007) Boosting effect of bisphosphonates on osteoconductive materials: a histologic in vivo evaluation. *Journal of Periodontal Research*, 42(2), pp. 119-123.
 26. Jakobsen, T., Baas, J., Kold, S., Bechtold, J.E., Elmengaard, B. e Soballe, K. (2009). Local bisphosphonate treatment increases fixation of hydroxyapatite-coated implants inserted with bone compaction. *Journal of Orthopaedic Research*, 27(2), pp. 189–194.
 27. Junqueira, L.C. e Carneiro, J. (2013). *Histologia Básica*. 12° ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
 28. Kwak, E.J., Cha, I.H., Nam, W., Yook, J.I., Park, Y.B. e Kim, H.J. (2018). Effects of locally administered rhBMP-2 and bisphosphonate on bone regeneration in the rat fibula. *Oral Diseases*. 24(6), pp. 1042-1056.
 29. Kettenberger, U., Luginbuehl, V., Procter, P. e Pioletti, D.P. (2017). In vitro and in vivo investigation of bisphosphonate-loaded hydroxyapatite particles for peri-implant bone augmentation. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(7), pp. 1974-1985.
 30. Kettenberger, U., Ston, J., Thein, E., Procter, P. e Pioletti, D.P. (2014). Does locally delivered Zoledronate influence peri-implant bone formation?

- Spatiotemporal monitoring of bone remodeling in vivo. *Biomaterials*, 35(37), pp. 9995-10006.
31. Küçük, D., Ay, S., Kara, M. I., Avunduk, M. C. e Gümus, C. (2011). Comparison of local and systemic alendronate on distraction osteogenesis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(12), pp. 1395-1400.
 32. Kumar, P., Vinitha, B. e Fathima, G. (2013). Bone grafts in dentistry. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 5(Suppl 1), pp. S125-127.
 33. Li, Y.F., Li, X.D., Bao, C.Y., Chen, Q.M., Zhang, H. e Hu, J. (2013). Promotion of peri-implant bone healing by systemically administered parathyroid hormone (1–34) and zoledronic acid adsorbed onto the implant surface. *Osteoporosis International*, 24(3), pp. 1063–1071.
 34. Lozano-Carrascal, N., Delgado-Ruiz, R., Gargallo-Albiol, J., Mate-Sanchez, J.E., Hernandez-Alfaro, F. e Calvo-Guirado J.L. (2016). Xenografts supplemented with pamindronate placed in postextraction sockets to avoid crestal bone resorption. Experimental study in Fox hound dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 27(2), pp. 149-155.
 35. Lozano-Carrascal, N., Salomó-Coll, O., Hernández-Alfaro, F., Gehrke, S.A., Gargallo-Albiol, J. E Calvo-Guirado, J.L. (2017). Do topical applications of bisphosphonates improve bone formation in oral implantology? A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(4), e512-e519.
 36. Martin, V. e Bettencourt, A. (2018). Bone regeneration: Biomaterials as local delivery systems with improved osteoinductive properties. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 82(1), pp. 363-371.
 37. Mazzonetto, R., Netto, H.D. e Nascimento, F.F. (2012). *Enxertos Ósseos Em Implantodontia*. 1a ed. Nova Odessa- SP, Editora Napoleão.
 38. Möller, B., Wiltfang, J., Acil, Y., Gierloff, M., Lippross, S. e Terheyden, H. (2014). Prevention of the surface resorption of bone grafts by topical application of bisphosphonate on different carrier materials. *Clinical Oral Investigations*, 18(9), pp. 2203-2211.
 39. Mönkkönen, H., Auriola, S., Lehenkari, P., Kellinsalmi, M., Hassinen, I.E., Vepsäläinen, J. e Mönkkönen J. (2006). A new endogenous ATP analog (ApppI) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible

- for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. *British Journal of Pharmacology*, 147(4), pp. 437-445.
40. Özer, T., Aktas, A., Baris, E., Çelik, H.H. e Vatansever, A. (2017). Effects of local alendronate administration on bone defect healing. Histomorphometric and radiological evaluation in a rabbit model. *Acta Cirurgica Brasileira*, 32(9), pp. 781-795.
 41. Pazianas, M., Blumentals, W.A. e Miller, P.D. (2008). Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporosis International*, 19(6), pp. 773-779.
 42. Peter, B., Pioletti, D.P., Laib, S., Bujoli, B., Pilet, P. e Janvier P, Bouler, J.M. e Gauthier, O. (2005). Calcium phosphate drug delivery system: influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration. *Bone*, 36(1), pp. 52-60.
 43. Pura, J.A, Bobyn, J.D. e Tnazer, M. (2016). Implant-delivered alendronate causes a dose-dependent response on net bone formation around porous titanium implants in canines. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 474(5), pp. 1224-1233.
 44. Reid, I.R. (2015) Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures. *Journal of Internal Medicine*, 277(6), pp. 690-706.
 45. Reid, I.R., Gamble, G.D., Mesenbrink P, Lakatos, P. e Black D.M. (2010). Characterization of and risk factors for the acute phase response after zoledronic acid. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(9), pp. 4380-4387.
 46. Rogers, M.J., Crockett, J.C., Coxon, F.P. e Mönkkönen, J. (2011). Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*, 49(1), pp. 34-41.
 47. Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B. e O'Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 72(10), pp. 1938-1956.
 48. Russell, R.G. (2011). Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*, 49(1), pp. 2-19.
 49. Shah, N.P., Nayee, S., Pazianas, M. e Sproat, C. (2017). Beyond ONJ - A review of the potential uses of bisphosphonates in dentistry. *British Dental Journal*, 222(9), pp. 727-730.
 50. Soares, A.P., do Espírito Santo, R.F., Line, S.R., Pinto, M.D., Santos, P.de M., Toralles, M.B. e do Espírito Santo, A.R. (2016). Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in

- children, and effects on tooth development. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 42(1), pp. 212-217.
51. Srisubut, S., Teerakapong, A., Vattraphodes, T. e Taweechaisupapong, S. (2007). Effect of local delivery of alendronate on bone formation in bioactive glass grafting in rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 104(4), e11-16.
52. Välimäki, V., Moritz, N., Yrjans, J.J., Vuorio, E. e Aro, H.T. (2006) Effect of zoledronic acid on incorporation of a bioceramic bone graft substitute. *Bone*, 38(3), pp. 432-443.
53. Zhu, M., Zhu, Y., Ni, B., Xie, N., Lu, X., Shi, J., Zeng, Y., e Guo, X. (2014). Mesoporous silica nanoparticles/hydroxyapatite composite coated implants to locally inhibit osteoclastic activity. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 6(8), pp. 5456–5466.

VII - ANEXOS

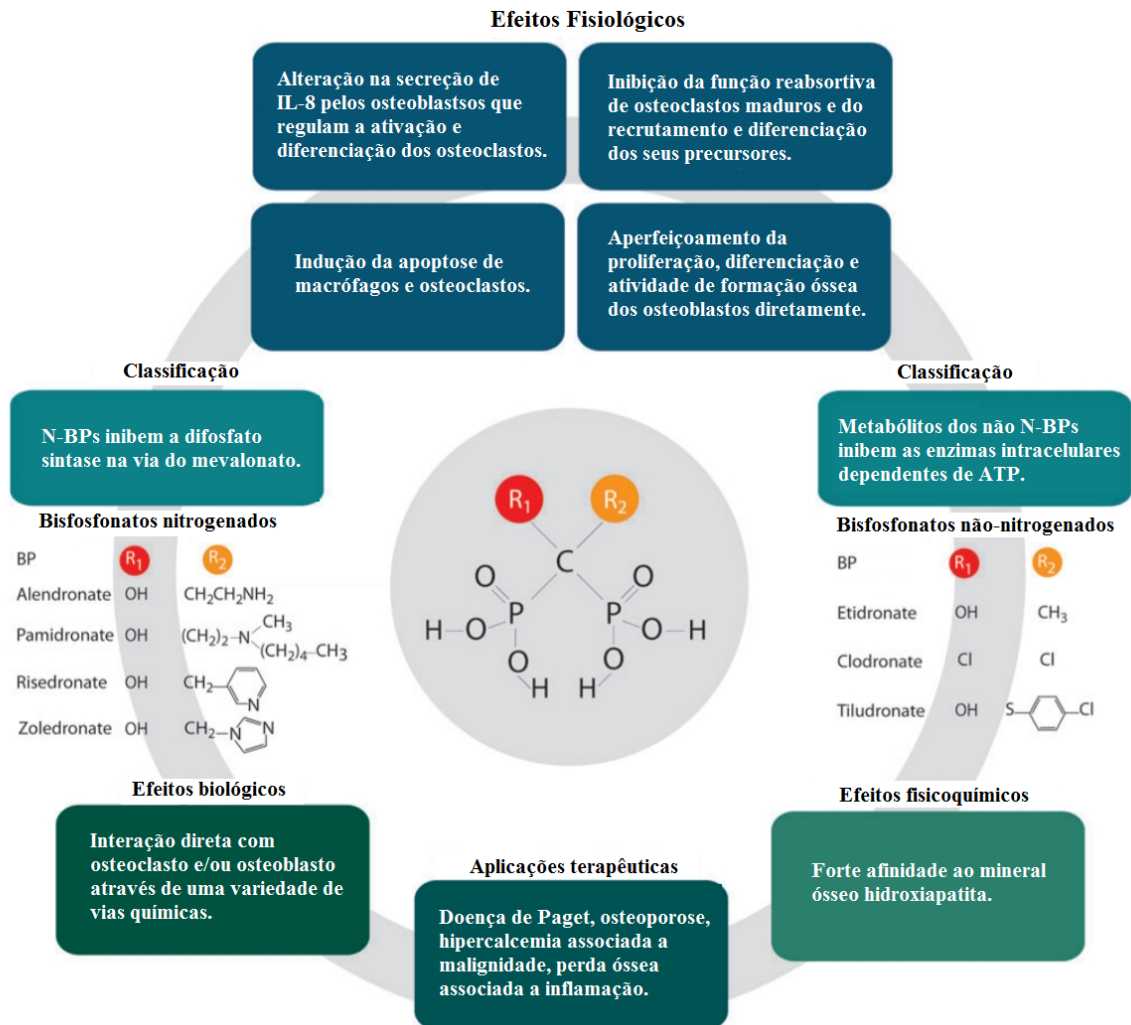


Figura 1 – Estrutura química dos BP, classificação, mecanismo de ação dependendo do grupo, efeitos e aplicações terapêuticas (Catallini *et al.*, 2012).