

JOSEPH FERSURA FARSOON

BISFOSFONATOS E SUA INFLUÊNCIA NA PRÁTICA DA
ODONTOLOGIA

**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE CIÊNCIA DA SAÚDE
PORTO, 2016**

JOSEPH FERSURA FARSOON

BISFOSFONATOS E SUA INFLUÊNCIA NA PRÁTICA DA
ODONTOLOGIA

**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE CIÊNCIA DA SAÚDE
PORTO, 2016**

JOSEPH FERSURA FARSOON

BISFOSFONATOS E SUA INFLUÊNCIA NA PRÁTICA DA
ODONTOLOGIA

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

Atesto originalidade: _____

RESUMO

O objetivo deste trabalho é de fazer uma revisão bibliográfica sistemática, com o objetivo de revisar a influência dos Bisfosfonatos na prática odontológica, implantologia e os procedimentos que os cercam, entendendo sua ação Farmacológica, farmacocinética, indicações, protocolos medicamentosos e protocolos clínicos, buscando na literatura bases para reduzir o risco de expor o paciente a Osteonecrose Induzida pelos Bisfosfonatos, bem como aos novos protocolos para aumento da densidade óssea com a utilização desses fármacos.

A Odontologia enfrenta o desafio de reabilitar o edentulismo parcial e total que acomete um grande número de pacientes. Dentre as possibilidades de tratamento destacam-se os implantes dentários. O sucesso em reabilitações com Implantes Ósseo Integráveis é bastante elevada, com taxas superiores a 95%. Os insucessos podem estar relacionados a uma série de fatores, dentre eles destaca-se as Osteonecrose dos Maxilares. A Osteonecrose dos Maxilares tem sido identificada como um potente efeito colateral aos Bisfosfonatos. Esta classe de medicamentos tem sua ação comprovada em uma série de patologias ósseas, como Osteoporose, Doença de Paget, Hipercalcemia Maligna, Metástases Ósseas, entre outras. O mecanismo pelo qual os Bisfosfonatos causam osteonecrose não é totalmente elucidado. Um processo de patogênese proposto sugere que a inibição da função dos osteoclastos mediada pelos Bisfosfonatos leva a um decréscimo da reabsorção óssea e inibe a remodelação normal do osso, bem como a diminuição do suprimento sanguíneo. Assim, torna-se importante estudar a associação dos Bisfosfonatos com a osteonecrose dos maxilares, reconhecer o grupo de pacientes de risco, sinais e sintomas, além de estabelecer protocolo preventivo e terapêutico. Ainda não existe um protocolo definido quanto ao tratamento desses pacientes. Contudo sugere-se que, de forma preventiva, o Médico Dentista faça uma anamnese detalhada, buscando qual fármaco o paciente faz uso, via de administração, tempo de administração, solicite exame Fator CTX para melhor avaliação do paciente, sendo essencial a multidisciplinaridade para prevenção e tratamento desses casos. O Drug holiday é controverso e sem suporte no Position Paper.

Palavras-chave: Bisfosfonatos, Implantes, Osteonecrose.

ABSTRACT

Rehabilitation of edentulous patients is an important challenge to dentistry. Dental implants are the first treatment option in many cases. Although of being usually a successful procedure, one complication that may occur is osteonecrosis of the jaw. Osteonecrosis of the jaw is defined as a bone necrosis in the oral cavity, caused by, for example, a poor healing of bone tissue, particularly after any traumatic intervention that leaves exposed jaw bone, such as a tooth extraction. Osteonecrosis of the jaw has been identified as a potential adverse side effect of bisphosphonates. These therapeutic agents have been used successfully in treating a variety of bone diseases, including osteoporosis, Paget's disease, malignant hypercalcemia, among others. The mechanism by which bisphosphonates cause osteonecrosis is uncertain. One proposed pathogenesis process suggests that the potent bisphosphonate-mediated inhibition of osteoclastic function leads to decreased bone resorption and inhibits normal bone turnover remodeling, resulting in areas of microdamage accumulation and a reduction in some mechanical properties of bone. Thus, it is important to study the association of these drugs with osteonecrosis of the jaw, recognize the group of patients at risk, signs and symptoms, guidelines for preventive and therapeutic actions. The present work demonstrates that the literature reports an increased susceptibility to necrosis of the jaw when the patients have a history of treatment with intravenous bisphosphonates. There is no defined protocol regarding treatment of these patients. However, it is suggested that, as a preventive way, the surgeon dentists ask the CTX examination in order to have a patient's evaluation, being essential the multidisciplinary for prevention and treatment of disease.

Keyword: Bisphosphonates, Implants, Necrosis jaw

AGRADECIMENTOS

Agradeço e dedico esse trabalho aos meus pais, Ana Fersura Farsoun, Joseph Kamel Farsoun, aos meus irmãos Anthony Kamel Fersura Farsoun e Cecilia Fersura Farsoun por todo apoio e por entenderem a importância deste passo na caminhada pela excelência na prática da Medicina Dentária.

Agradeço ainda a Sara Gemelli, companheira de vida e meu porto seguro nessa caminhada rumo ao sucesso.

Aos meus grandes Mestres, que não pouparam esforços em transmitir seus conhecimentos.

Ao meu Professor Orientador Dr. Lucio Santos, que não hesitou em ajudar e orientar para o desenvolvimento deste trabalho, com todo requinte e seriedade dignos de um trabalho de conclusão de curso.

Meus mais sinceros agradecimentos.

INDICE GERAL

Índice de Figuras

Lista de Abreviaturas

I. Introdução	1
II. Desenvolvimento	4
1- Metodologia	4
2 - Bisfosfonatos. Perspectiva Histórica	4
3 - Indicações Terapêuticas	6
4 - Ação Farmacológica dos Bisfosfonatos	7
5 - Efeitos Adversos	11
6 - Metabolismo do Cálcio	14
7 - Remodelação Óssea	16
8 - Etiopatogenia	17
9 - Susceptibilidade da Maxila e Mandíbula à Osteonecrose	20
10 - Bisfosfonatos versus Osteonecrose Medicamentosa	21
11 - Fatores de Risco no Desenvolvimento da ONM	26
12 - Classificação, Graus de Desenvolvimento	29
13 -Estratégias de Tratamento	30
14 - Osseointegração	31
15 - Bisfosfonatos versus Implantologia	32
16 - Bisfosfonatos versus Enxertos Ósseos	35
17 - Exame Laboratorial	37
18 - Denosumab	38
18.1 - Indicações	39
18.2 - Contra Indicações	39
18.3 - Advertências e Precauções	39
18.4 - Efeitos Farmacodinâmicos	41

III. Conclusão	42
IV. Bibliografia	44

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química dos Bisfosfonatos. (In Mariotti A., 2008).....	07
Figura 2: Osteoclastos e osteoblastos em um osso normal (azul de toluidina, X100). Fonte: http://images.google.com.br . Copyright David W. Dempster, PhD, 2000.....	09
Figura 3: Morfologia do osteoclasto activo e inactivo. (Adaptado:Shanbhag A., (2006).....	10
Figura 4: Tabela 1- Bisfosfonatos aprovados para uso clínico (In Coelho A., et al 2010).	11
Figura 5: Metabolismo do cálcio (In http://www.uff.br/WebQuest/pdf/potassio.htm)..	15
Figura 6: Osteonecrose Medicamentosa Associada a Bisfosfonatos (arquivo pessoal).....	21
Figura 7: Osteonecrose Medicamentosa Associada a Bisfosfonatos (Imagem sedida pelo Dr. Nicolas Homsí - Cirurgião Buco-Maxilo Facial)	23
Figura 8: Osteonecrose Medicamentosa Associada a Bisfosfonatos (Imagem sedida pelo Dr. Nicolas Homsí - Cirurgião Buco-Maxilo Facial)	24
Figura 9: Apresentação clínica de osteonecrose no bordo lingual da mandíbula. (In Mariotti A., 2008)	24
Figura 10: Quadro 2 - Sinais e sintomas apresentados por pacientes portadores de osteonecrose induzida pelo uso de Bisfosfonatos (Engroff SL, Kim DD., 2007)	25

Lista de Abreviaturas

ONM: Osteonecrose dos Maxilares;

BF's: Bisfosfonatos;

BMP: Proteína Morfogênica (BMP, do inglês Bone Morphogenic Protein);

P&G: Procter and Gamble's;

ATP: Adenosina Trifosfato;

DRC: Doença Renal Crônica;

RFA: Resposta de Fase Aguda;

PTH: Hormona Paratiróide;

FDA: Food and Drug Administration;

BMU: Basic Multicellular Units (Unidades Multicelulares Ósseas)

GTP: Trifosfato de Guanosina;

AAOMS: Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial;

ADA: American Dental Association

Fator CTx: Telepeptídeos-C Terminal ou do Colágeno tipo I;

Denosumab: Anticorpo Monoclonal;

EMA: European Medicines Agency

I - Introdução

Os Bisfosfonatos são potentes inibidores de osteoclastos. Estes depositam-se na matriz óssea, devido à sua afinidade pelos cristais de hidroxiapatita, e durante a reabsorção óssea, vão ser libertados do osso e fagocitados pelos osteoclastos. Isto vai resultar numa perda da capacidade de reabsorção por parte dos osteoclastos e promover sua apoptose ou morte celular programada. Deste modo, capacidade de formação de novo osso e remodelação óssea vão ficar diminuídas em doentes sob terapêutica com Bisfosfonatos, o que levou esta classe de medicamentos a ser considerada a terapia de primeira escolha nas doenças que afetam o metabolismo ósseo como a osteoporose e a doença de Paget, bem como em tumores malignos como Mieloma Múltiplo, Hipercalcemia Maligna e outras com metástase óssea, como o câncer de próstata e mama (Madrid C, Sanz M, 2009).

De fato, aproximadamente 30 milhões de Bisfosfonatos são prescritos anualmente apenas nos EUA e mais que 190 milhões no mundo todo (J Oral Maxillofac Surg 2007). É estimado que Pamidronato e Zoledronato, utilizados principalmente em tratamentos oncológicos, têm sido usados em 2,5 milhões de pacientes mundialmente (Tarassoff P, Csermak K, 2003).

Muitas investigações têm focado o efeito dos Bisfosfonatos nitrogenados em células tumorais. As experiências in-vitro confirmaram que estes fármacos podem inibir a adesão de células neoplásicas ao osso, reduzir a facilidade para invadirem membranas e baixar a migração celular. Embora em menor escala, evidências in vivo demonstrando a ação dos Bisfosfonatos também começam a surgir, porém necessitando ainda de mais investigações (Vasconcellos DV., et al, 2003).

Os Bisfosfonatos reduzem a sobrevivência e a função dos osteoclastos, os quais fazem parte do ciclo da remodelagem óssea. Os osteócitos (que se desenvolvem a partir dos osteoblastos) possuem um ciclo de vida de 150 dias. Os osteoclastos reabsorvem a matriz mineral do osso e liberam a proteína morfogênica óssea (BMP, do inglês Bone Morphogenic Protein) e fatores de crescimento insulínico (insuline-like growth factors), que por sua vez induzem as células-tronco a se diferenciarem em osteoblastos e

formarem nova matriz óssea. Sem a reabsorção óssea e a concomitante liberação de BMP e fatores de crescimento, o osso antigo não será removido e, portanto, novos osteoblastos não serão formados. Assim, o osso antigo sobrevive mais tempo do que o programado. Este ciclo é importante tanto na manutenção dos estoques de ossos quanto na sua disponibilidade. O uso prolongado de Bisfosfonatos pode ter efeitos secundários indesejáveis, entre as quais a necrose óssea dos ossos maxilares. A Osteonecrose dos Maxilares (ONM) é definida como o desenvolvimento de osso necrótico na cavidade oral em doentes sob terapêutica com Bisfosfonatos e que não tenham efectuado radioterapia na zona da cabeça e pescoço. Esta pode surgir espontaneamente ou após trauma ou realização de procedimentos cirurgicos mais evasivos (como extrações dentárias ou colocação de implantes). A osteonecrose dos maxilares pode-se apresentar assintomática ou sintomática, com dor óssea na zona da mandíbula ou maxila, presença de ulcerações na mucosa oral e exposição de osso necrótico. Se a função dos osteócitos é prejudicada, a rede capilar dos ossos não será mantida e isto resultará na sua necrose avascular. (Marx RE, 2007).

O interesse do estudo dos Bisfosfonatos em relação à medicina dentária prende-se com o facto do risco de desenvolvimento de ONM. O desenvolvimento desta patologia, apesar de a sua etiologia não ser completamente conhecida, pode ser desencadeado após efectuar tratamentos mais evasivos e levar a complicações graves como a perda de dentes, necrose e dor óssea, infecção, perda de implantes e enxertos, pondo em causa a saúde e bem estar do paciente. É assim essencial definir protocolos de actuação nestes pacientes sob terapêutica com Bisfosfonatos de modo a prevenir e minimizar o risco de desenvolver esta mesma patologia. (Marx RE, 2007).

A ONM desenvolve-se maioritariamente em pacientes sob terapêutica com Bisfosfonatos intravenosos e de segunda e terceira geração (designados azotados). Estes possuem uma potência antireabsortiva maior que os orais e a maioria de casos de ONM está associada à sua utilização. Nos Bisfosfonatos orais apesar de possuírem uma menor potência antireabsortiva, também nestes existe o risco de desenvolver ONM, apesar de menor. (Marx RE, 2007).

Deste modo, procedimentos invasivos como a colocação de implantes, enxertos, exodontias em pacientes sob terapêutica com Bisfosfonatos pode apresentar algumas limitações. É essencial neste tipo de pacientes uma avaliação cuidadosa da sua história médica e terapêutica com Bisfosfonatos, sendo essencial a obtenção de dados como o tipo de Bisfosfonatos, via de administração dos mesmos, duração da terapêutica, potência antireabsortiva e interações medicamentosas, antes de qualquer tipo de abordagem. (Marx RE, 2007).

A osteointegração dos implantes pode ser afectada ou comprometida pela quantidade de Bisfosfonatos presente no osso, diminuição da taxa de remodelação óssea, inibição da angiogénese, diminuição da quantidade de osteócitos, flora microbiana oral, podendo resultar em desenvolvimento de ONM. É, portanto, essencial um plano de tratamento cuidadoso e considerar alternativas à colocação de implantes e procedimentos invasivos. (Marx RE, 2007).

II - Desenvolvimento

1 - Metodologia

Para a realização deste trabalho foi efectuada uma pesquisa através da base de dados da biblioteca online PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), B-On (<http://www.b-on.pt>), SciELO (<http://search.scielo.org>), bem como na Biblioteca Virtual da Universidade Fernando Pessoa de artigos publicados desde 1998 inclusive, com as seguintes palavras-chave e combinações entre elas: Bisphosphonates, osteonecrosis of the jaw, mechanism of action, adverse events, osteoporosis, implants, bone metabolism, calcium metabolism, osseointegration. Desta pesquisa resultou a seleção de 58 artigos que satisfaziam os requisitos pretendidos para a realização deste trabalho, que resultou um conjunto de artigos e informações que serviram à realização deste trabalho.

2 - Bisfosfonatos. Perspectiva Histórica

Em 1845, numerosos casos de necrose mandibular foram documentados a partir de trabalhadores de indústrias de fósforos e minas de fosfato. A exposição crônica diária aos fosfatos causou um acúmulo destes compostos nos ossos (mandíbula e/ou maxilar) dessas pessoas causando uma doença ocupacional denominada “phossy jaw”. A alta mortalidade associada a essas lesões resultaram em mudanças na higiene das indústrias, e casos precoces da patologia foram tratados com protocolo similar aos da osteoradionecrose. (Fleish H., 2001).

Os Bisfosfonatos (BF's) são compostos conhecidos pelos químicos desde meados do século 19 e foram pela primeira vez sintetizados em 1865 na Alemanha. Inicialmente estes compostos era utilizados na indústria como agentes anti-calcário e anti-corrosivos ou como aditivos na industria textil, oleica e de fertilizantes. Só nas ultimas três décadas é que os BF's começaram a ser desenvolvidos como medicamentos para o tratamento de doenças ósseas, dentárias e do metabolismo do cálcio (Fleish H., 2001).

Ruggiero e colaboradores em 2004, apresentaram 63 casos de osteonecrose da mandíbula associada ao uso dos Bisfosfonatos. Cinquenta e seis pacientes com doença

maligna haviam recebido Bisfosfonato intravenoso por pelo menos um ano, e sete pacientes faziam uso crônico de Bisfosfonatos orais para o tratamento de osteoporose. Hellstein e Marek, 2005 compararam a osteonecrose causada pelo Bisfosfonatos (“bis-phossy jaw”) com a histórica doença “phossy jaw”. Os resultados de seus estudos mostraram que as descrições de ambos relatos eram similares, e concluíram que prevenção e identificação precoce de pacientes que apresentam risco seriam de relevada importância. (Hellstein JW, Marek CL. 2005)

A descoberta de que os BF's possuíam um efeito inibidor da reabsorção óssea surgiu na década de 60, em Berna na Suíça por William Neuman e Herbert Fleisch, que investigavam os mecanismos da calcificação induzida pelo colagénio e conseguiram demonstrar que no plasma sanguíneo e na urina estavam presentes inibidores da calcificação. Desde os anos 30 que era conhecido que pequenas quantidades de polifosfatos eram capazes de inibir a cristalização de sais de cálcio, assim, William Neuman and Herbert Fleisch propuseram que este tipo de compostos pudessem ser reguladores naturais da calcificação óssea. (Abdou W., et al 2009).

Após serem realizados testes in vitro, foi demonstrado que o pirofosfato diminuía a formação e dissolução de cristais de fosfato de cálcio. Fleisch e a sua equipa sugeriram que talvez este pudesse actuar como um regulador fisiológico da calcificação. In vivo o pirofosfato prevenia a calcificação ectópica mas não tinha qualquer efeito na mineralização normal ou na reabsorção óssea, possivelmente devido ao efeito da enzima fosfatase que o eliminava. Isto levou a que fossem pesquisados novos análogos do pirofosfato capazes de resistir à hidrólise enzimática da fosfatase. (Fleish H., 1998).

Estas descobertas efectuadas por Fleish levaram a um esforço na pesquisa de novos compostos. Estudos em animais demonstraram que os BF's poderiam prevenir calcificações nos tecidos moles, uma consequência do aumento da solubilidade da hidroxiapatita na sua etapa de mineralização. Nos anos 70 foram efectuados ensaios clínicos que demonstravam a eficácia do Etidronato no tratamento da doença de Paget, uma doença osteodegenerativa que é provocada por um distúrbio no processo de remodelação óssea. Estudos toxicológicos sobre o Etidronato demonstraram uma baixa toxicidade do mesmo em níveis terapêuticos e que este não é um agente teratogénico, mutagénico nem carcinogénico. Foi também descoberto que o Etidronato seria útil na

descoberta de tumores ósseos, a combinação deste com Tecnécio-99 (um radioisótopo emissor raios gama a 140 keV) permite o diagnóstico de tumores ósseos após estes se depositarem no mesmo. (Williams R. K., 2004).

Nos Estados Unidos da América, também os BF's começavam a ganhar destaque devido ao seu potencial. Uma empresa chamada —Procter and Gamble's (P&G) , na sua divisão de detergentes, procurava novos e melhores aditivos para utilizar em áreas onde a água apresenta-se uma dureza elevada. Os BF's demonstravam-se promissores na sua capacidade de amaciar a água, visto possuírem uma alta afinidade para os iões de Ca^{2+} e Mg^{2+} predominantes em águas duras. Após a descoberta do Etidronato e os seus potenciais benefícios médicos, a P&G decidiu aplicar este composto na sua divisão de produtos dentários. Desde os anos 50 a companhia comercializava pastas de dentes fluoretadas, mas partir dos anos 60 voltou a sua atenção para a tentativa de remover o tártaro sem danificar o esmalte dentário. Os investigadores sabiam que estavam perante um desafio pois tanto o tártaro como esmalte possuem como o seu constituinte primário a hidroxiapatita. O Etidronato foi testado mas não foi eficaz na dissolução do tártaro dentário. Apesar deste não dissolver o tártaro prevenia a formação do mesmo nas superfícies dentárias. Os investigadores demonstraram que o Etidronato forma uma fina camada de cristais de hidroxiapatita, bloqueando o aparecimento de novos cristais e a formação de tártaro. Esta descoberta levou a que fossem efectuadas mais pesquisa acerca da complexação ácido-base e equilíbrio da solubilidade do Etidronato no meio académico e na própria P&G. (Williams R. K., 2004).

Nos anos 80 e 90 já várias companhias sintetizavam novos BF's e desenvolveram-nos para o uso clínico em doenças que afectam o aumento da reabsorção óssea e perda de massa óssea. (Fleish H., 2000)

3 - Indicações Terapêuticas

Os BF's são medicamentos utilizados no controlo e tratamento de doenças metabólicas ósseas como a osteoporose, osteopenia, doença de Paget e osteogénese imperfeita, causando a maioria destas doenças fragilidade óssea e perda de densidade óssea. Os BF's estão indicados neste tipo de patologias por prevenirem a perda de densidade óssea

e diminuir o risco de fratura por inibição do processo de reabsorção óssea. (Woo S., et al 2006).

São também indicados no tratamento de pacientes oncológicos com mieloma múltiplo e em metástases ósseas de tumores sólidos como do cancro da mama, da próstata, do pulmão e do carcinoma de células renais. (Woo S., et al 2006).

Bisfosfonatos intravenosos com potência elevada têm demonstrado modificar a progressão de metástase em várias formas de câncer, especialmente o de mama. Estudos randômicos em mulheres com esse tipo de câncer que receberam Zoledronato tiveram uma redução de 36% de risco recorrente da doença, ou um novo câncer na outra mama, ou ainda metástase óssea em comparação com mulheres que não receberam a terapia (Gnat M, et al. 2009).

Outros Bisfosfonatos, como o Medronato (R1 e R2= H) e o Oxidronato (R1= H, R2= OH), são misturados com Tecnécio Radioativo e são injetados para imagem óssea e detecção de doença nos ossos, tendo em vista o grande metabolismo de cancros. (Mariotti A., 2008).

Mais recentemente, os Bisfosfonatos têm sido utilizados para reduzir taxas de fraturas em crianças portadoras de osteogênese imperfeita (Mariotti A., 2008).

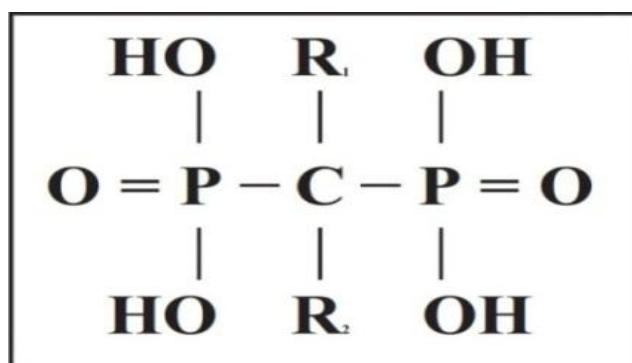


Figura 1: Estrutura química dos Bisfosfonatos. Carbono central com 2 grupos fosfato ligados a cada um dos seus lados. Esta estrutura permite uma grande biodisponibilidade dos BF's para a estrutura óssea. O grupo R1 permite uma maior capacidade de ligação à

hidroxiapatite e o grupo R2 aumenta a potência da capacidade antireabsortiva do composto (Mariotti A., 2008)

4 - Ação Farmacológica dos Bisfosfonatos

Os BF's são compostos que actuam nos processos de reabsorção e remodelação óssea, por via de uma redução da actividade dos osteoclastos, levando a uma diminuição da taxa de reabsorção do osso. Apesar da principal função dos BF's ser a inibição da reabsorção óssea, a sua acção secundária leva também a uma diminuição da renovação e remodelação óssea. (Abdou W. A., et al 2009).

O tecido ósseo é formado por osteoblastos e reabsorvido por osteoclastos, num processo homeostático constante. Embora a regulação dos osteoblastos pelos bifsosfonatos ainda seja controversa, o processo de regulação da função dos osteoclastos já é conhecido (Zavras AI, Zhu S., 2006).

Os BF's podem ser classificados em 2 grupos, com diferentes modos de acção. Os BF's de primeira geração, como o Clodronato e Etidronato, em que podem ser incorporados metabolicamente em análogos não hidrolisáveis de enzimas intracelulares dependentes de ATP, conduzindo desta forma à apoptose da célula. E os BF's de segunda e terceira geração, mais potentes, que contêm nitrogénio na sua constituição molecular (como o aledronato, pamidronato, zoledronato, risedronato) que actuam na função das enzimas presentes no fígado, levando também à perda da actividade osteoclastica e à indução da apoptose nos mesmos. Estes dois grupos de BF's apresentam diferenças entre eles e em termos de efeitos clinicos. (Abdou W. A., et al 2009)

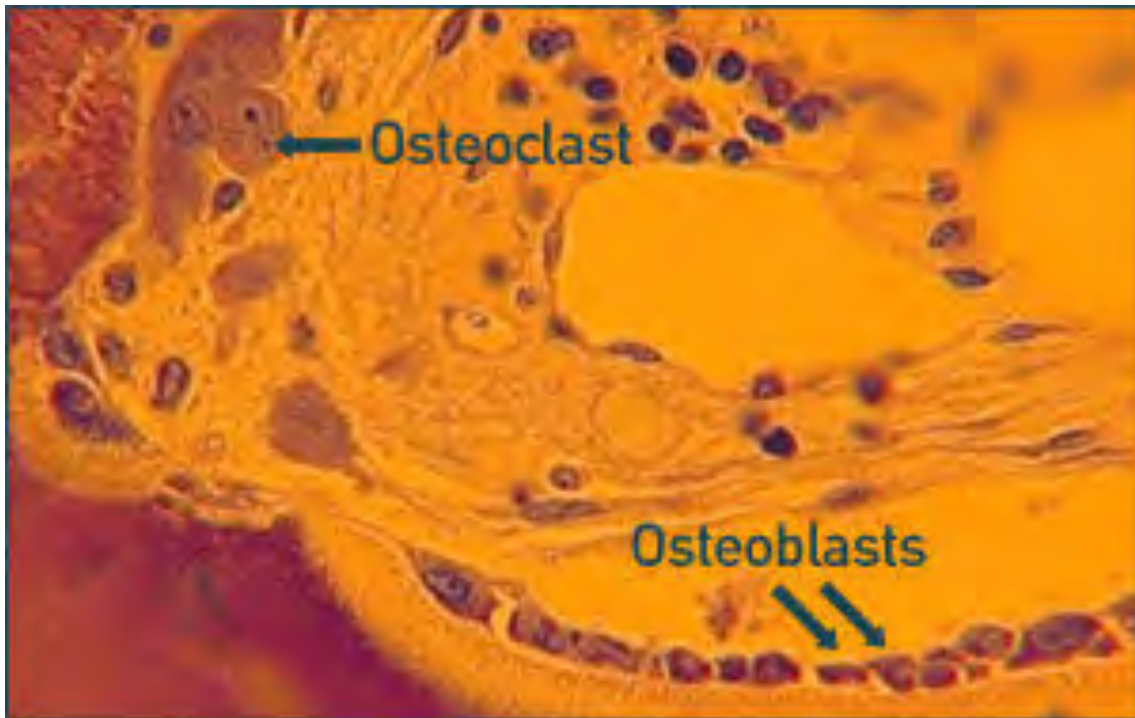


Figura 2: Osteoclastos e osteoblastos em um osso normal (azul de toluidina, X100). Fonte: <http://images.google.com.br>. Copyright David W. Dempster, PhD, 2000.

Para compreendermos o mecanismo de como os BF's actuam é necessário compreender como é que estes chegam aos osteoclastos, visto ser nestas células que os BF's actuam directamente. Os osteoclastos são células altamente endocíticas, assim quando os BF's se encontram presentes nas lacunas de reabsorção vão ser captados para o seu interior por endocitose e assim exercer os seus efeitos no seu interior. (Russel G. R., 2006).

Após a captação dos BF's para o interior da célula, ocorrem alterações morfológicas nestes osteoclastos que captaram os BF's para o seu interior. Nestes osteoclastos verifica-se a ausência da superfície activa, uma região de membrana plasmática com prolongamentos vilosos semelhante a uma borda estriada ou em escova. Esta zona irregular na superfície dos osteoclastos é essencial na libertação de elementos provenientes da fermentação láctea, responsável pela dissolução dos cristais de hidroxiapatita presentes na matriz óssea. (Russel G. R., 2006). Esta borda estriada ou em escova permite ao osteoclasto criar uma maior área de contacto com a matriz óssea no seu processo de reabsorção. Quando esta se encontra comprometida o osteoclasto

perde a sua capacidade de digestão do osso e entra em apoptose, conduzindo conseqüentemente a uma diminuição da reabsorção óssea. (Kos M., et al 2008)

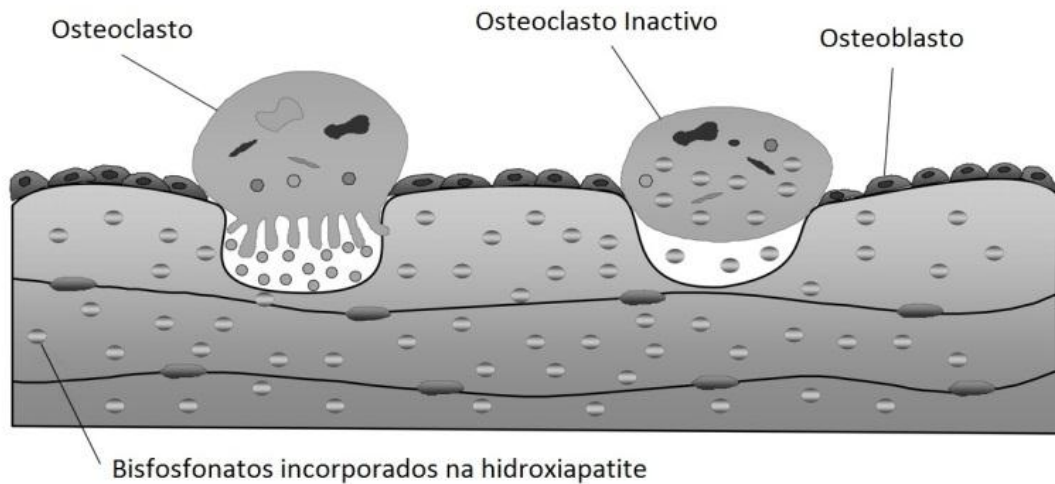


Figura 3: Morfologia do osteoclasto ativo e inativo. (Adaptado:Shanbhag A., (2006) Use of Bisphosphonates to Improve the Durability of Total Joint Replacements. J Am Acad Orthop Surg., 14, 215-225)

Os BF's levam também à ruptura do citoesqueleto do osteoclasto. Algumas explicações para este efeito são a inibição de proteínas quinases ou fosfatases que regulam a estrutura do citoesqueleto, como a proteína tirosina fosfatase (Russel G. R., 2006). Essas drogas são divididas em duas classes: Bisfosfonatos nitrogenados e não nitrogenados (Senel FC., et al, 2007) Os Bisfosfonatos não nitrogenados atuam competindo com a adenosina trifosfato (ATP) nos osteoclastos e ativando o processo de apoptose dessas células. Por serem rapidamente metabolizadas, seu potencial de ação é reduzido (Senel FC., et al, 2007).

Os Bisfosfonatos nitrogenados, por sua vez, além de induzir o processo de apoptose, inibem a ação da Farnesil Difosfato Sintase, uma enzima necessária à síntese de lipídios isoprenólicos, interrompendo a cadeia de ligações proteicas necessárias para a função osteoclástica (Zavras AI, Zhu S., 2006). Por apresentarem nitrogênio em sua estrutura molecular, essas drogas não são metabolizadas e se acumulam no tecido ósseo agindo

por longos períodos (até 10 anos). Portanto, são mais potentes que os compostos não nitrogenados (Zavras AI, Zhu S., 2006).

Na tabela podemos assim observar os BF's disponíveis, bem como a seu grupo (azotados e não-azotados), nome comercial, indicação, via de administração e potência relativa.

Substância/ Nome genérico	Classificação química	Nome comercial	Indicação primária	Via de administração	Potência relativa*
Etidronato	Não-amino-BP	Didronel®	Doença de Paget	Oral	1
Tiludronato	Não-amino-BP	Skelid®	Doença de Paget	Oral	50
Alendronato	Amino-BP	Fosamax®	Osteoporose	Oral	1 000
Risendronato	Amino-BP	Actonel®	Osteoporose	Oral	1 000
Ibandronato	Amino-BP	Boniva®	Osteoporose	Oral/IV	1 000
Pamidronato	Amino-BP	Aredia®	Metástases ósseas	IV	1 000 - 5000
Zoledronato	Amino-BP	Zometa®	Metástases ósseas	IV	10 000+
Zoledronato	Amino-BP	Aclasta®	Osteoporose	IV	10 000+

Figura 4: Tabela 1- Bisfosfonatos aprovados para uso clínico (Coelho A., et al 2010)

5 - Efeitos Adversos

Apesar dos seus claros benefícios a nível sistémico, especificamente a nível ósseo, e boa tolerância, existem alguns efeitos adversos descritos na terapia com BF's. Segundo Papapetrou P. (2009) refere vários desses efeitos adversos possíveis:

1) Efeitos adversos no tracto gastrointestinal - Efeitos como náuseas, vômitos, dor epigástrica, dificuldades na digestão estão relacionadas com a irritação da mucosa do tracto intestinal devido à ingestão de BF's orais, exclusivamente. Foram relatados vários casos de esofagite com presença de erosões ou ulcerações esofágicas associadas à administração de alendronato.

2) Toxicidade Renal - Foram relatados vários casos de insuficiência renal associados maioritariamente ao uso de BF's intravenosos no tratamento de hipercalecémia maligna. Muitos dos casos relatados acerca da toxicidade renal foram devido a BF's intravenosos mais recentes como o pamidronato e ácido zoledrónico, mas não com ibandronato. As

complicações mais representativas dessa nefrotoxicidade incluem necrose tubular aguda tóxica e glomerulosclerose segmentar e focal. Normalmente os BF's intravenosos são utilizados em pacientes oncológicos com tumores malignos que envolvem o osso, normalmente nestes pacientes estão presentes outras condições que podem aumentar o risco de insuficiência renal como: pré existência de doença renal crônica (DRC), mieloma múltiplo, hipercalcemia, diabetes mellitus, idade, quimioterapia ou tratamento prévio com BF's.

Existem alguns factores importantes que podem aumentar o risco de toxicidade renal dos BF's intravenosos como uma dose mais elevada, tempo de infusão mais curto ou intervalos de administração mais curtos do que o recomendado. Em casos de tratamentos longos, a dose total de BF's pode ter um papel importante em termos de toxicidade renal devido ao seu efeito acumulativo.

Nos BF's orais não existe uma associação tão significativa com a nefrotoxicidade como nos BF's intravenosos. Foi comprovado que riseno drato via oral não apresenta uma nefrotoxicidade significativa e é seguro o seu uso por via oral, apesar de existirem algumas excepções. É essencial uma avaliação da função renal, principalmente em pessoas idosas, para um uso seguro e sem consequências que comprometam a função renal.

3) Efeitos adversos oculares - O efeito secundário ocular mais comum associado à administração de BF's é a conjuntivite não específica, esta normalmente apresenta melhorias sem terapêutica específica e independentemente da continuação do tratamento com BF's. Apenas foram descritos alguns casos de edema da pálpebra, neurite óptica, edema periorbital, paralisia de nervos cranianos e ptose palpebral como reações secundárias. As duas complicações mais graves relacionada com a terapia com BF's são a uveíte e a esclerite, inflamações oculares severas; o seu tratamento requer a paragem da medicação.

4) Resposta de fase aguda - Os BF's de segunda ou terceira geração, que contêm nitrogénio, são conhecidos por causarem sintomas semelhantes à RFA (resposta de fase aguda). Esta resposta sistémica aos BF's é caracterizada pelo aparecimentos de febre, calafrios, sintomas gripais como cansaço, indisposição, mialgia, artralgia e dores ósseas.

A presença destes sintomas depende da dose administrada e surge maioritariamente após a primeira administração deste tipo de BF's. A RFA surge após 28-36 horas após a administração de BF's intravenosos e subsiste durante 2-3 dias.

5) Hipocalcémia e hiperparatiroidismo secundário - Como resultado da potente inibição da reabsorção óssea, provocada pelos BF's que contêm azoto, seis semanas após o início de uma terapêutica com alendronato dá-se uma diminuição dos níveis séricos de cálcio e fósforo. Consequentemente existe um aumento da hormona paratiróide (PTH) em resposta a esta diminuição, na tentativa de repor os níveis séricos de cálcio em valores normais. Este aumento da PTH antagoniza o efeito dos BF's provocando uma conservação do cálcio por parte do organismo por aumento da sua reabsorção tubular a nível dos rins e estimulando-os a produzir 1,25-dihidroxitamina D (forma hormonal da vitamina D).

Em situações normais a hipocalcémia induzida por BF's tendem a desaparecer mesmo continuando a terapia. A hipocalcémia sintomática é rara em pacientes que tomam BF's orais, mas o mesmo já não acontece nos BF's intravenosos mais potentes. Os sintomas de hipocalcémia podem surgir dias após a administração intravenosa, enquanto que nos orais essas manifestações ocorrem passadas algumas semanas. A hipocalcémia e o hiperparatiroidismo provocados pela administração de BF's podem ser prevenidos com a administração de suplementos de cálcio e vitamina D, duas semanas antes do início do tratamentos com BF's.

6) Dor musculoesquelética - Em Janeiro de 2007 a FDA emitiu um comunicado de alerta para a possibilidade de a dor musculoesquelética estar relacionada com a toma de BF's. Esta dor pode surgir nos músculos, articulações ou ossos e o seu aparecimento pode ocorrer dias, meses ou anos após o início da terapia. Em alguns pacientes houve o completo alívio dos sintomas com a interrupção da terapêutica com BF's, enquanto noutros casos se mantiveram alguns sintomas mesmo após a cessação.

7) Osteonecrose dos maxilares - Este efeito adverso específico, devido à sua importante associação com os maxilares e relevância neste trabalho, irá ser descrito num próximo capítulo mais pormenorizadamente.

8) Fibrilação auricular - Doentes que tenham recebido BF's têm uma maior frequência destes episódios de arritmia cardíaca. Apesar dos estudos efectuados ainda não existe uma relação clara entre o tratamento com BF's e a fibrilação auricular, embora exista uma provável associação, sendo que, pessoas mais susceptíveis a este tipo de patologias e com história clínica das mesmas devem ter um especial cuidado. Ainda assim a FDA's MedWach aconselha os profissionais de saúde a não alterarem nem cessarem a prescrição de BF's neste tipo de situações.

9) Fracturas atípicas da diáfise femoral - Estas fracturas resultam de uma supressão excessiva da reabsorção óssea na zona da diáfise femoral, deixando o osso fragilizado e sem capacidade de renovação ou cicatrização. Neviaser et al (cit. in. Papapetrou P., 2007) sugere que este tipo de patologia possa ser causado por fracturas de stress, pois a inibição excessiva da reabsorção óssea, torna o osso incapaz de cicatrizar. Algumas doenças como diabetes mellitus, artrite reumatóide, osteoartrite grave no joelho ou corticoterapia, aumentam o risco deste tipo de fracturas sobretudo se os doentes estiverem medicados com BF's à mais de dois anos.

10) Outros efeitos secundários - Para além dos efeitos adversos já descritos existem outros menos frequentes como reações cutâneas, urticária, rash cutâneo, prurido e liquen plano. Na terapêutica com BF's orais o contacto com a mucosa oral pode provocar estomatite e ulcerações na mucosa. Descreverem-se também alguns casos de hepatite anos ou meses após o início da terapêutica com BF's. Wysowski (cit. in. Papapetrou P., 2009) relata casos de cancro do esófago em doentes medicados com BF's e não recomenda a prescrição de BF's a doentes com esófago de Barrett's.

6 - Metabolismo do Cálcio

Os ossos desempenham um importante papel na regulação do níveis de cálcio na corrente sanguínea, sendo importante que estes estejam em níveis normais para que funções como a contração muscular e os potenciais de membrana ocorram normalmente. O tecido ósseo é o principal local de armazenamento de cálcio, assim conforme as necessidades pode ser armazenado pelos osteoblastos ou libertado para a corrente sanguínea pela acção dos osteoclastos. Quando os níveis de cálcio no sangue são altos, há nova produção de osso pelos osteoblastos, passando o cálcio do sangue

para o osso, diminuindo os valores de cálcio no sangue depositando-o no novo osso formado. Se os níveis de cálcio no sangue são baixos vai-se dar a degradação de osso pelos osteoclastos, digerindo o osso existente e libertando para a corrente sanguínea o cálcio existente no osso, restabelecendo os níveis de cálcio no sangue. (Seeley, 2005)

A hormona paratiróide (PTH) é responsável pela regulação dos níveis de cálcio no sangue. Se os níveis de cálcio no sangue diminuem, a produção da hormona PTH aumenta estimulando a actividade dos osteoclastos e consequentemente libertando cálcio para a corrente sanguínea (os tumores segregam grandes quantidades de hormona PTH levando a uma degradação e fragilização do tecido ósseo). A presença de níveis altos de cálcio no sangue provoca uma inibição na secreção da hormona PTH, redução da actividade osteoclástica, diminuição da libertação de cálcio do tecido ósseo e redução dos níveis de cálcio no sangue. A secreção de PTH leva também a um aumento da absorção de cálcio no intestino delgado. O aumento de PTH estimula a formação de vitamina D nos rins e esta leva ao aumento da absorção de cálcio por parte do intestino delgado. A PTH aumenta também a reabsorção de cálcio nos rins, o que reduz a sua excreção na urina. (Figura 5) (Seeley, 2005).

A calcitonina tem o efeito contrário da hormona PTH, provoca uma diminuição da actividade dos osteoclastos. O aumento dos níveis sanguíneos de cálcio leva a tiróide a segregar calcitonina, de modo a inibir os osteoclastos a libertarem mais cálcio para a corrente sanguínea. (Figura 5) (Seeley, 2005)

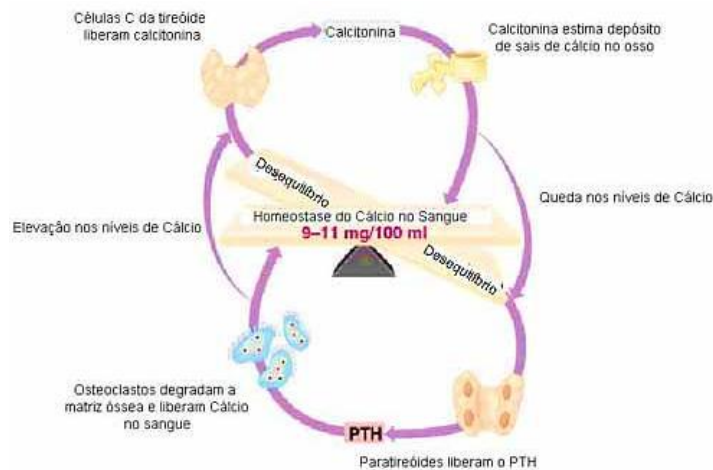


Figura 5- Metabolismo do cálcio (In <http://www.uff.br/WebQuest/pdf/potassio.htm>)

Em termos de variação dos valores do cálcio as mudanças mais rápidas desses níveis são devido aos órgão que controlam esse equilíbrio, os rins e os ossos. Alterações na reabsorção de cálcio no túbulo renal distal provocam efeitos nos níveis de cálcio em minutos, enquanto no osso esses efeitos ocorrem após duas a três horas. Se estes dois processos não forem suficientes para repor os níveis de cálcio em valores normais a secreção da hormona PTH aumenta, estimulando a síntese de 1,25(OH)2D3. Cerca de um a dois dias a capacidade de reabsorção dos osteoclastos é aumentada e a promoção do aparecimentos de novos osteoclastos dá-se após dias ou semanas. (Figura 5) (Seeley, 2005)

7 - Remodelação Óssea

O processo designado de remodelação ou renovação óssea consiste na remoção de tecido ósseo antigo pelos osteoclastos e formação de novo osso pelos osteoblastos. Este processo vai converter osso não laminar em osso laminar e está relacionado com processos como o crescimento ósseo, mudança na forma dos ossos, ajuste dos osso à tensão, reparação óssea e homeostasia do metabolismo do cálcio. (Seeley, 2005).

No processo de remodelação óssea cerca de 5% em osso compacto e 20% em osso trabéculado é renovado anualmente. Apesar de o osso compacto representar cerca de 75% do volume total ósseo o índice metabólico no osso trabéculado é cerca de 10 vezes superior, visto que a razão entre a superfície óssea e o volume é muito superior do que no osso compacto (apresenta 60% da superfície óssea total). Assim por ano cerca de 5% a 10% da massa óssea total é renovada. A remodelação óssea ocorre durante toda a vida, mas só até à terceira década de vida é que o balanço é positivo. É precisamente por volta dos 30 anos de idade que os nossos níveis de massa óssea se encontram no máximo, e até aos 50 anos de idade estes níveis são mantidos com apenas algumas pequenas variações. Após esse patamar a reabsorção predomina e os níveis de massa óssea começam a baixar. (Fernández I., et al 2009).

A remodelação óssea ocorre em pequenas áreas no osso designadas BMU (basic multicellular units). A tempo médio de vida para cada BMU é cerca de 2 a 8 meses e a

maior parte deste tempo é reponsável pela formação de novo osso. Existem cerca de 35 milhões destas unidades no nosso esqueleto e cerca de 3 a 4 milhões são activadas por ano. Atravéz destas unidades o esqueleto humano é completamente renovado a cada 10 anos. A reabsorção de osso é sempre seguida por formação de novo osso, num esqueleto jovem a quantidade de osso que é reabsorvida é semelhante à formada, por esta razão é que a remodelação óssea é referida como um equilibrio. (Fernández I., et al 2009).

No processo de remodelação óssea vai haver a criação de novos sistemas de Havers. Este processo ocorre da seguinte forma: os osteoclastos do perióstio removem algum tecido ósseo criando uma fenda ou goteira ao longo da superfície do osso. Os capilares do perióstio preenchem essas fendas e à medida que os osteoblastos vão produzindo osso, estes vão ficando rodeados de novo tecido ósseo formando as lamelas em torno destes, até completar o sistema de Havers. No interior dos sistemas já existentes os osteoclastos ,que vêm através da corrente sanguínea para o interior do canal de Havers, começam a remover tecido ósseo, alargando o diâmetro no interior do canal, sendo este posteriormente preenchido com novas lamelas em torno dos vasos até que um novo sistema de Havers se forme. Apesar de todo este processo de remodelação existem porções de sistemas Haversianos e lamelas antigas entre os recém criados sistemas de Havers designadas lamelas intersticiais. (Seeley, 2005).

A tensão que é aplicada no osso pode também pode desencadear a remodelação, formação de novo tecido ósseo, alteração ou alinhamento das trabéculas para reforçar a estrutura ou outras alterações que permitam ao osso adaptar-se às forças sobre ele aplicadas. O aumento desta tensão provoca um aumento na actividade dos osteoblastos, tal como o contrário, quando a tensão é menos há uma diminuição da actividade dos osteoblastos.. (Seeley, 2005).

8 - Etiopatogenia

O mecanismo pelo qual a ONM se desenvolve ainda não é totalmente conhecido, mas existem algumas teorias em relação aos diferentes mecanismos para seu o desenvolvimento e aparecimento. As quatro principais, seguidamente descritas com

maior pormenor, têm como base a supressão da remodelação óssea, a eliminação dos osteócitos, efeito antiangiogénico dos BF's e infecção. (Kim Y. et al 2010)

1) Patogénese da Osteonecrose – supressão da remodelação óssea.

A remodelação óssea é um processo fisiológico do osso que tem como objectivo a sua renovação e reparação. Esta função tem lugar em pequenos compartimentos denominados — unidades multicelulares ósseas (BMU) constituídas por osteoblastos, osteoclastos e vasos sanguíneos. Os BF's ligam-se ao osso, incorporam-se na matriz óssea e durante a remodelação são captados pelos osteoclastos por endocitose, onde vão inibir as suas funções e levar à sua apoptose. Os BF possuem propriedades antiangiogénicas (inibição do factor de crescimento endotelial vascular e formação de novos capilares) pelo que vão levar a uma diminuição do aporte sanguíneo ao osso maxilar e mandibular, ambos bastante vascularizados. No entanto apenas medicação antiangiogénica não está associada ao desenvolvimento de osteonecrose. (Kim Y. et al 2010).

Como resultado a renovação óssea vai ficando profundamente suprimida até a um ponto onde a sua taxa de renovação é mínima. Isto leva a que o osso fique mais frágil e não seja capaz de reparar as microfracturas que ocorrem diariamente, devido às forças suportadas pelo mesmo. Na cavidade oral os ossos maxilar e mandibular estão constantemente sujeitos a forças mastigatórias no dia a dia e a sua taxa de renovação e remodelação óssea é maior que outros ossos. Assim um doente que toma BF's não é capaz de reparar estas microfracturas que ocorrem levando a uma maior susceptibilidade para a ocorrência de osteonecrose. (Migliorati C., et al 2005).

2) Patogénese da Osteonecrose – focada no osteócito.

Os osteócitos são células de semi-vida longa e em condições normais são substituídos quando se dá a renovação óssea. A supressão da reabsorção óssea causada pelos BF's impede a renovação dos osteócitos, conduzindo assim ao aparecimento de lacunas vazias no local dos osteócitos. Os osteócitos e osteoblastos estão ligados entre si através de intracanalículos que desempenham um importante papel na supressão de nutrientes

ao osso. Assim, com o desaparecimento dos osteócitos, a nutrição óssea fica comprometida levando por sua vez à osteonecrose. (Kim Y. et al 2010)

A segunda hipótese em relação aos osteócitos tem como base a toxicidade dos BF's para os osteócitos. Os BF's vão-se depositando dentro das lacunas onde estão inseridos os osteócitos e agem como substâncias tóxicas, levando à morte dessas células e portanto à osteonecrose. (Kim Y. et al 2010).

3) Patogênese da Osteonecrose – Efeito antiangiogénico dos BF's

É conhecido que, em doentes submetidos a radioterapia, a causa da osteoradionecrose é devido à necrose vascular provocada pela radiação. Esta hipótese tem como base a propriedade antiangiogénica dos BF's levando assim ao aparecimento da osteonecrose. Os BF tem sido utilizados no tratamento de tumores devido ao seu potencial anticancerígeno, suprimindo a angiogénese e o processo de crescimento do tumor. A supressão da via do mevalonato induzida pelos BF's inibe a via de sinalização da GTP que está envolvida na migração epitelial. Em muito dos casos ONM ocorre após tratamentos invasivos, especialmente extrações dentárias, sendo que o processo de regeneração óssea e cicatrização vai estar dificultado tanto devido à supressão da remodelação óssea como devido à propriedades antiangiogénicas dos BF's. Este atraso na cicatrização e vascularização pode levar à ONM. Mesmo assim, medicamentos como a Talidomida contradizem esta hipótese. Apesar de ser um antiangiogénico mais potente que os BF, esta não induz osteonecrose. (Kim Y. et al 2010)

4) Patogênese da Osteonecrose – Infecção

Não é claro que a infecção seja uma causa primária ou secundária da ONM. O Actinomyces é a bactéria mais frequentemente isolada nesta situação podendo levar à lise do osso por libertação de ácido e protease. Sabemos que no osso normal a remodelação ocorre devido à comunicação entre osteoblastos e osteoclastos que se activam entre si. Assim sendo a lise óssea não relacionada com os osteoclastos inibe a indução da osteogénese pelos osteoblastos. Apesar disto, esta é uma hipótese não apresenta grande suporte científico como causa da ONM. A necessidade de reparação e

remodelação é essencial quando é são efectuadas extrações dentárias ou está presente uma infecção. Nestas situações é exigida ao osso uma grande capacidade regenerativa, que os doentes sob o efeito de BF's não possuem e por vezes essa capacidade de regeneração óssea reduzida associada à hipovascularização conduz à ONM. A combinação de vários factores como a complexa interação na remodelação óssea, o trauma local, a necessidade de reparação óssea, a presença de infecção e a hipovascularização pode levar ao desenvolvimento da osteonecrose. (Migliorati C., et al 2005; Kim Y. et al 2010)

9 - Susceptibilidade da Maxila e Mandíbula à Osteonecrose

O aparecimento de ONM nos ossos da mandíbula e maxila tem como principal causa as suas características, tecidos da cavidade oral e flora bacteriana oral. Os ossos maxilares estão separados do ambiente da cavidade oral por uma mucosa fina e periósteo. Pequenos traumas nesta mucosa e no periósteo podem levar ao desenvolvimento de osteonecrose. Os doentes portadores de prótese removível, prótese fixa ou exostoses proeminentes também são mais susceptíveis de desenvolver ONM após trauma da mucosa. (Woo S., et al 2006).

A maioria dos casos descritos identificam o aparecimento de osteonecrose apenas na mandíbula (65%), enquanto que na maxila o número de casos descrito é inferior (26%) e relativamente ao aparecimento em simultâneo na maxila e mandíbula esse número é decresce ainda mais (9%). A maioria das lesões na mandíbula aparece na zona lingual posterior perto da linha milo-hióidea. Existe também uma prevalência maior nas mulheres (3:2), consequência da existência de um maior número de mulheres medicadas com BF's. (Mariotti A., et al 2008).

A flora bacteriana presente na cavidade oral também pode ajudar ao desenvolvimento da ONM. A periodontite e as cáries dentária são dois exemplos de infecções devidas a bactérias presentes na cavidade oral. O facto de os dentes estarem separados do osso por cerca de dois milímetros de tecido conjuntivo permite um fácil acesso das bactérias ao osso. (Woo S., et al 2006).

Assim a supressão da regeneração óssea associada aos factores anteriormente descritos, podendo ainda estar associados outros factores de risco, leva a que os maxilares possuam uma alta susceptibilidade ao desenvolvimento da ONM. (Woo S., et al 2006)

10 - Bifosfonatos versus Osteonecrose Medicamentosa

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial (AAOMS) 2007, a osteonecrose define-se como osso necrótico, exposto na região maxilofacial, sem resolução em oito a doze semanas, em doentes tratados com Bisfosfonatos, que não fizeram radioterapia da cabeça e pescoço.

Contudo, existem outras condições sistêmicas associadas ao turnover ósseo cronicamente reduzido, como o hipotireoidismo, no qual a osteonecrose da mandíbula não ocorre (Butletí de Farmacovigilância de Catalunya., 2005)

Outros autores (Cummings SR, Schwartz AV, Black DM., N Engl J Med 2007), em uma observação paradoxal, compararam os osteoclastos em pacientes com osteonecrose e pacientes-controle, e demonstraram que nos pacientes doentes essas células estavam em proporção quatro vezes maior do que nos pacientes-controle. A cintilografia óssea também sugeriu que o turnover não foi suprimido nos locais da osteonecrose (Butletí de Farmacovigilância de Catalunya., 2005).



Figura 6: Osteonecrose Medicamentosa Associada a Bisfosfonatos (Arquivo pessoal)

Os primeiros relatos sobre a associação do uso dos medicamentos Bisfosfonatos e o desenvolvimento de osteonecrose (Osteonecrose Medicamentosa - ONM) foram publicados por Marx RE, 2003 e Ruggiero et al 2004. Desde então, inúmeros trabalhos vêm sendo realizados com o intuito de avaliar esta relação no que diz respeito à sua incidência, etiopatogenia e as possíveis formas de tratamento.

Alguns estudos demonstraram relação significativa entre a administração dessas drogas e os quadros de osteonecrose (Ferrari S., et al 2008), (Engroff SL, Kim DD, 2007) geralmente em pacientes submetidos a essa terapêutica medicamentosa com doses regulares semanais por longo período, não inferior a três anos (Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. 2008).

A maior incidência está associada a pacientes oncológicos que recebem, concomitantemente, agentes quimioterápicos, sendo, conseqüentemente, imunodeprimidos (Landesberg R., et al 2008). Geralmente, a frequência dessa complicação em pacientes que fazem uso constante desses medicamentos parece ser rara, variando de 1 a 10% dos casos, sendo mais baixa em pacientes que fazem uso dessa droga para o combate da osteoporose. Apesar da causa ainda não ser totalmente compreendida, existe maior predileção para o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes que fazem uso dos Bisfosfonatos para o tratamento do Mieloma Múltiplo, com incidência significativamente superior quando comparados a pacientes portadores, por exemplo, de câncer de mama ou próstata (Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A., 2007).

Os mecanismos de ação pelos quais os Bisfosfonatos induzem o processo de osteonecrose ainda não são completamente compreendidos, sendo relatada a sua associação a um ou mais fatores. Segundo alguns autores, sua ação sobre o turnover ósseo afeta a relação osteoblasto/osteoclasto, resultando em comprometimento da quantidade e da qualidade do tecido ósseo neo-formado, conseqüentemente, afeta a adaptação e remodelação, causando danos à sua microestrutura, alterando as suas características mecânicas e tornando-o mais vulnerável à atividade de bactérias existentes na cavidade bucal (Zavras AI., 2006)

Além disso, sugere-se na hipótese de que a necrose óssea seja decorrente do comprometimento do fluxo sanguíneo e da falta de oxigenação do tecido ósseo decorrente das propriedades anti-angiogênicas dos Bisfosfonatos, que, associadas sinergicamente às ações de outros quimioterápicos sobre o endotélio vascular, dificultam a perfusão óssea (Zavras AI., 2006).

Especula-se que a razão pela qual os ossos maxilares apresentam uma maior incidência de osteonecrose quando comparados a outros ossos, deve-se ao possível contato entre o tecido ósseo e o meio bucal, de modo que qualquer lesão, trauma (exodontias, trauma por próteses) ou doenças periodontais pode permitir o contato de diversos tipos de micro-organismos com o tecido ósseo, desencadeando processos infecciosos, em especial por colônias de *Actinomyces* spp (Ruggiero SL., 2004).

Ainda que o desenvolvimento da osteonecrose esteja associado, na maioria dos casos, a lesões traumáticas, o surgimento espontâneo pode ocorrer em até de 30% dos pacientes, principalmente em áreas que são facilmente lesadas e recobertas por mucosa muito fina, como, por exemplo, na região da linha milo-hioideia (Mavrokokki T., 2007).

Na maioria dos casos, o fator desencadeante do processo de necrose óssea são as exodontias. Isso ocorre sobretudo pelo fato de a remodelação óssea ser de suma importância para o processo de cicatrização após extração dentária. Desse modo, a exposição óssea alveolar pós-operatória, que normalmente é de curta duração em pacientes saudáveis, não regride em pacientes tratados por Bisfosfonatos, tornando-se infectada e evoluindo para necrose (Regev E, Lustmann J, Nashef R., 2008)

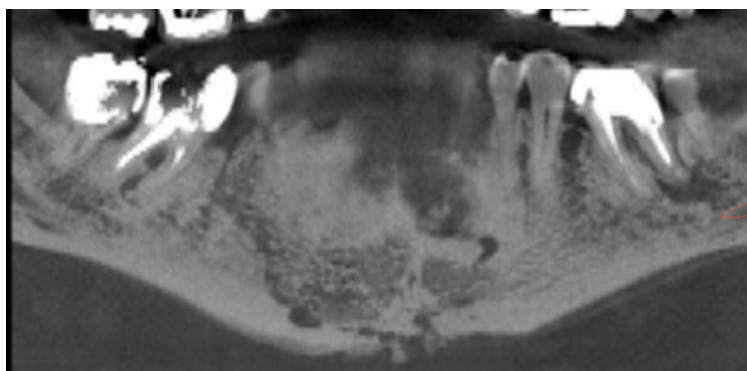


Figura 7: Osteonecrose Medicamentosa Associada a Bisfosfonatos (Imagem sedida pelo Dr. Nicolas Homsí - Cirurgião Buco-Maxilo Facial)

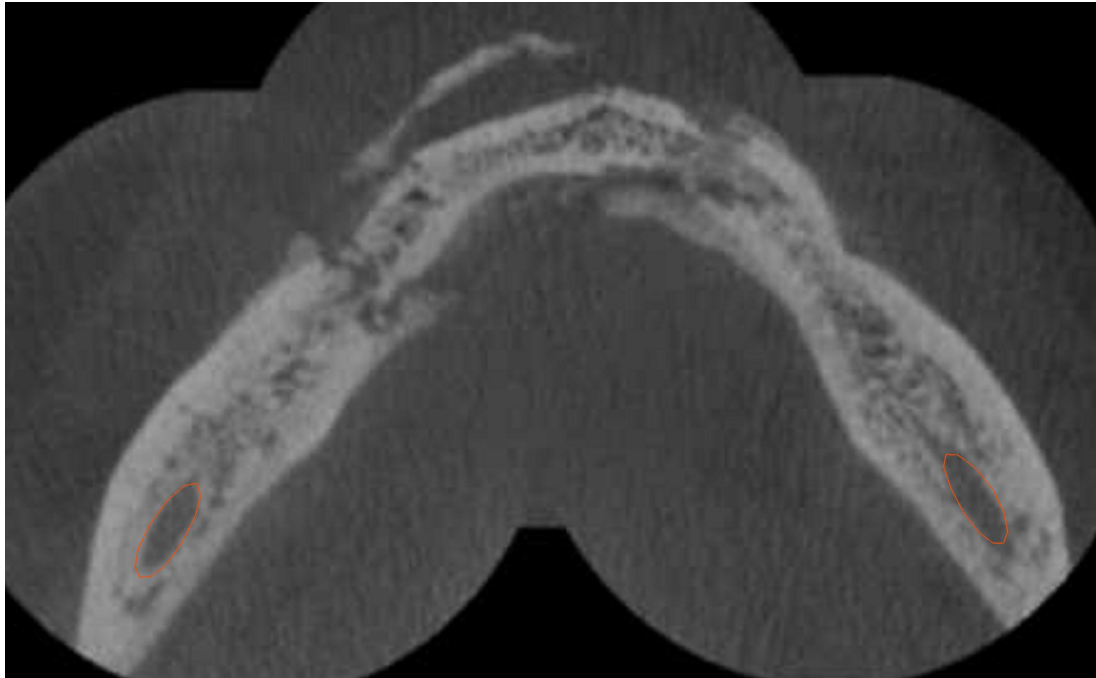


Figura 8: Osteonecrose Medicamentosa Associada a Bisfosfonatos (Imagem sedida pelo Dr. Nicolas Homsí - Cirurgião Buco-Maxilo Facial)



Figura 9: Apresentação clínica de osteonecrose no bordo lingual da mandíbula. É visível a presença de osso necrótico exposto e inflamação dos tecidos moles. (Mariotti A., 2008)

O tratamento dos pacientes portadores de osteonecrose induzida por Bisfosfonatos (ONM) é difícil e as opções terapêuticas são escassas (Engroff SL, Kim DD., 2007). Via de regra, o tratamento é proposto de acordo com os sinais clínicos e sintomas apresentados durante o exame clínico (Quadro 2).

Sinais	Sintomas
Perda de osso alveolar	Dor óssea
Reabsorção óssea	Parestesia do nervo mentoniano
Alterações de padrão trabecular	Dor neuropática
Espessamento do ligamento periodontal	Exfoliação dentária localizada
Estreitamento do canal alveolar inferior	Odontalgia
Osso alveolar denso	Alvéolo seco pós-operatório

Figura 10: Quadro 2 - Sinais e sintomas apresentados por pacientes portadores de osteonecrose induzida pelo uso de Bisfosfonatos

Em casos de exposições ósseas pequenas e indolores, bochechos com clorexidina 0,12% devem ser prescritos inicialmente. À presença de quadro álgico e/ou evidência clínica de infecção, terapia antibiótica sistêmica deve ser associada ao uso do colutório. Entretanto, a eficácia é comprometida pelas alterações vasculares, que impedem sua distribuição, diminuindo seu potencial de ação. Quando necessário, tratamento cirúrgico para debridamento e remoção de sequestros ósseos infectados ou necróticos deve ser realizado. Em casos severos, com lesões de grande extensão, a ressecção de segmentos ósseos pode ser indicada (Ferrari S., et al 2008; Herbozo PJ., et al 2007; Koulocheris P., et al 2008)

O oxigênio hiperbárico e a laserterapia vêm sendo estudados como opções terapêuticas no tratamento da ONM, porém os resultados obtidos ainda são pobres e inconclusivos (Ferrari S., et al 2008).

Existem dúvidas sobre a eficácia da suspensão do uso dos Bisfosfonatos no tratamento da osteonecrose, em virtude de sua ação no longo prazo. Estudos demonstram que a interrupção de seu uso não é relevante no tratamento da osteonecrose (Zavras AI, Zhu S., 2006).

11 - Fatores de Risco no Desenvolvimento da ONM

A Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial (AAOMS) 2007, agrupou os fatores de risco para o desenvolvimento da ONM em três grupos principais: aqueles relacionados à droga (potência e duração da terapia com os Bisfosfonatos), fatores locais (que inclui anatomia local, trauma devido à cirurgia dentoalveolar e concomitante doença oral), e fatores demográficos e sistêmicos (como idade, raça, diagnóstico de câncer e osteopenia/osteoporose) e dois novos fatores de risco a esta patologia: genético e preventivo. (Kimmel DB.2007)

Estudos têm demonstrado que o tipo do bisfosfonato e a duração à sua exposição influenciam no desenvolvimento da osteonecrose. Os Bisfosfonatos que contêm nitrogênio em sua fórmula, pamidronato e zoledronato (ou ácido zoledrônico), têm sido descritos como os principais responsáveis (Kimmel DB, 2007).

Zervas e colaboradores em 2006, sugeriram que o risco do desenvolvimento de osteonecrose é 10 vezes maior com o ácido zoledrônico do que com o pamidronato.

Durie e colaboradores em 2005, mostraram os mesmos resultados. Uma possível explicação é o efeito inibitório mais potente do ácido zoledrônico no turnover ósseo comparado com o pamidronato, o que leva a um aumento da fragilidade óssea e, em combinação com outros fatores de risco associados que estão presentes na mandíbula, ao desenvolvimento deste tipo de necrose.

A duração da terapia com Bisfosfonatos é também um fator significativo no desenvolvimento da ONM, onde tratamentos mais longos são associados a um maior risco de desenvolvimento desta complicação (Bamias A., et al 2005).

Migliorati e colaboradores 2005, sugeriram um tempo de exposição de 25 meses (média de 4 a 41 meses) para o desenvolvimento da ONM com a forma intravenosa de Bisfosfonatos. Badros et al. 2006, por outro lado, mostraram uma média de 8,37 anos antes desta complicação ocorrer em pacientes com mieloma múltiplo. Hess et al. 2008, em uma revisão sistêmica apontaram 99 casos com osteonecrose da mandíbula entre

pacientes que estavam fazendo uso de Bisfosfonatos para indicações que não o câncer. Esses casos incluíram 85 pacientes com osteoporose, 10 pacientes com doença de Paget, dois com artrite reumatóide, um com diabetes melitus e um paciente com displasia fibrosa maxilar. Eles relataram que procedimentos odontológicos foram os fatores de risco mais comuns associados com 88,9% de todos os casos não oncológicos de osteonecrose de mandíbula entre os usuários de Bisfosfonatos e, de todos os casos sob condição de informação médica, 71% estavam usando ao menos uma medicação que afeta o turnover ósseo em adição ao bisfosfonato; 81,3% reportaram complicações como hipertensão, hiperlipidemia e hipercolesterolemia. Hess et al., 2008, propuseram um modelo de fatores de risco potenciais associados à osteonecrose da mandíbula em pacientes que recebem Bisfosfonatos em casos de osteoporose ou doença de Paget sem histórico de câncer. Os principais fatores segundo os autores são: pacientes com mais de sessenta anos; procedimentos dentários invasivos como exemplo extrações; pacientes em condições médicas subjacentes; pacientes que receberam drogas que afetam o metabolismo ósseo.

Dados publicados por Mavrokokki et al., 2007, realizados na Austrália indicaram que a probabilidade de desenvolvimento da osteonecrose é de 22 a 115 vezes maior com o uso de Bisfosfonatos intravenosos do que com Bisfosfonatos orais. Eles também perceberam que o agente desencadeador comum para a ONM foi a extração dentária. (73%). Em um estudo controlado de casos, Kyrgidis e colaboradores 2008, relataram que as extrações dentárias estavam associadas com um risco aumentado de 16 vezes no desenvolvimento da ONM dos maxilares. Uma publicação recente reportou 53% de ONM desenvolvida seguida de extrações dentárias ou procedimentos cirúrgicos menores, enquanto em 46,2% dos pacientes foi um evento espontâneo, dos quais 33,3% tinham mandíbulas sem dentes.

Jeffcoat, 2006, apresentou dados de dois estudos controlados em pacientes que receberam Bisfosfonatos orais. Ela concluiu que o uso destes medicamentos não foi associado à ocorrência de osteonecrose da mandíbula em pacientes com implantes orais. Bell and Bell 2008, em estudo retrospectivo de 42 pacientes (101 implantes), concluíram que as práticas de implante e enxerto ósseo são procedimentos seguros e bem-sucedidos em pacientes que faziam uso de Bisfosfonatos orais para osteoporose. Considerando o número de pacientes que usam Bisfosfonatos orais e a morbidade da

complicação, protocolos clínicos bem controlados sobre o efeito de Bisfosfonatos nos ossos são a garantia para determinar quais pacientes podem correr o risco de tais complicações depois de uma terapia de implante.

Em publicação sobre osteonecrose relacionada ao uso de Bisfosfonatos, a AAOMS 2009, apontou dois novos fatores de risco a esta patologia: genético e preventivo. Sarasquete et al. 2008, observou que o polimorfismo do agente CYP2C8, que codifica a enzima citocromo P450, é um fator de pré-disposição da ONM em mieloma múltiplo. Este achado chamou a atenção, uma vez que tal enzima está relacionada à metabolização de drogas; no entanto, é sabido que os Bisfosfonatos não são metabolizados, e são excretados intactos. Assim, uma possível explicação é que, como o polimorfismo do gene CYP2C8 afeta diversas vias biológicas, estas podem estar relacionadas ao desenvolvimento da ONM em pacientes tratados com Bisfosfonatos. CYP2C8 metaboliza o ácido araquidônico a ácidos epóxicosatrienóicos, os quais possuem papel importante na regulação do tônus vascular e homeostase cardiovascular.

Uma vez que a ONM é uma necrose avascular dos maxilares, a alteração do gene CYP2C8 poderia favorecer o desenvolvimento da doença. Além disso, este gene está envolvido na via da 3-hidroxi-3- metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoAR), uma cascata metabólica chave na síntese do colesterol, que aparentemente possui um papel relevante na diferenciação osteoblástica. Adicionalmente, os Bisfosfonatos assimilados pelos osteoclastos inibem a farnesil pirofosfato sintase, outra enzima envolvida na síntese do colesterol. Esta enzima também induz a apoptose dos osteoclastos. Esses eventos bioquímicos levam a um distúrbio no delicado e contínuo balanço fisiológico entre a destruição e formação do osso, que pode contribuir para o desenvolvimento da ONM em áreas como a mandíbula e a maxila, que são caracterizadas por uma alta atividade de remodelagem óssea. (Kimmel DB., 2007)

Jadu et al., 2007, observou que o risco da ONM também aumenta com co-morbidades, incluindo baixos níveis de hemoglobina e diálises renais. Eles também observaram que o uso da ciclofosfamida, prednisona ou terapia eritropoiética representam risco aumentado para a ONM mandibular. É provável que essas terapias possam agir sinergicamente com pamidronato e comprometer o suprimento de sangue ao osso, levando à sua morte.

12 - Classificação, Graus de Desenvolvimento

Para uma melhor avaliação e percepção do grau de evolução e desenvolvimento em que a ONM se encontra, quando presente, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2009) sugere o uso de um sistema de classificação por graus de desenvolvimento. A criação deste sistema pela AAOMS visa a criação de guidelines de modo a permitir uma recolha de dados mais objectiva e um tratamento mais directo de modo a obter um diagnóstico mais correcto e objectivo. Este sistema é assim dividido em 5 níveis: Pacientes de risco, grau 0, grau 1, grau 2 e grau 3.

- a) **Pacientes de risco** - Pacientes assintomáticos, sem presença de osso necrótico, que tenham sido tratados com BF's orais ou intravenosos.
- b) **Grau 0** - Pacientes sem evidência clínica da presença de osso necrótico, mas com presença de outros sintomas não específicos ou sinais clínicos e/ou radiográficos na zona dos maxilares.

a) Sintomas

- i. Odontalgia, em que a sua causa não seja de natureza odontológica
- ii. Dôr incomodativa na zona do corpo da mandíbula, podendo irradiar para a zona da articulação temporomandibular
- iii. Sinusite, podendo estar associada com a inflamação da parede sinusal
- iv. Função neurosensorial alterada

b) Dados clínicos

- i. Perda de dente(s) não associada a doença periodontal crónica
- ii. Presença de fistula periapical/periodontal não associada a necrose pulpar devido a cárie

c) Achados radiográficos

- i. Perda ou reabsorção de osso alvéolar não atribuída a doença periodontal crónica

- ii. Alteração no padrão do osso trabéculado- presença de tecido ósseo denso e persistência de tecido ósseo não remodelado nas zonas dos alvéolos pós extração.
- iii. Espessamento do ligamento periodontal
- iv. Redução do calibre do canal alvéolar

Todos estes achado que caracterizam o grau 0, podem ocorrer em pacientes com história prévia ONM de grau 1, 2 ou 3 após cicatrização e sem evidência clínicas de osso necrótico exposto.

c) Grau 1 – Presença de osso necrótico exposto em pacientes assintomáticos e que não apresentam evidência de infeção.

d) Grau 2 - Presença de osso necrótico exposto em pacientes com dôr referida e evidências clínicas de presença de infeção.

e) Grau 3 - Presença de osso necrótico exposto em pacientes com dôr referida, infeção e uma ou mais das condições abaixo referidas:

- i. Presença de osso necrótico exposto para além da região do osso alvéolar (bordo inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar ou osso zigomático)
- ii. Fractura patológica
- iii. Fistula extra oral
- iv. Comunicação oroantral ou oronasal
- v. Osteólise extensa, até ao bordo inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar

13 -Estratégias de Tratamento

Ainda segundo American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2009)

a) Pacientes de risco – pacientes que têm um maior risco de desenvolver ONM, pelo facto de terem recebido tratamento com BF's, mas que não requerem nenhum tipo de tratamento. Ainda assim estes pacientes devem ser informados do risco de poderem vir a desenvolver ONM, bem como os seus sinais e sintomas causados pelo aparecimento do processo degenerativo ósseo.

b) Grau 0 – É necessário uma abordagem no sentido da eliminação dos sintomas e conseguir um controlo conservador de factores locais, como cáries e doença periodontal, de modo a que estas não evoluam evitando assim uma abordagem cirurgica. Podem ser receitados medicamentos para o controlo da dor e controlo da infecção como antibióticos, quando indicado.

c) Grau 1 – Está indicado nestes tipo de pacientes a utilização de um elixir oral antimicrobiano, como clorhexidrina 0,12%. Não é indicado o tratamento cirurgico.

d) Grau 2 – Neste tipo de pacientes está indicado o uso de elixir oral antimicrobiano em combinação com terapia antibiótica. A maioria dos micróbios isolados neste tipo de patologia é sensível aos antibióticos do grupo das penincilinas. As quinolonas, metronidazol, clindaminicina, doxiciclina e eritromicina foram também utilizados com sucesso em pacientes alérgicos à penincilina. Em alguns casos podem ser necessárias combinações de terapia antibiótica, terapia antibiótica de longo prazo ou uma terapia antibiótica intravenosa.

e) Grau 3 – Os pacientes no grau mais avançado têm indicação para uma abordagem cirurgica. Está indicado o desbridamento e ressecção do osso necrótico em combinação com terapia antibiótica, que pode oferecer um tratamento paliativo de longo prazo com a resolução da infeção e desaparecimento da dor.

14 - Osseointegração

A osseointegração é a união estável e funcional entre o osso e uma superfície de titânio. Este fenómeno ocorre após a inserção de peça em titânio dentro do osso e a migração das células ósseas para a superfície deste metal. Foi introduzido na década de 1960 por Per-Ingvar Branemark, um pesquisador sueco, que na época estava interessado em procedimentos cirúrgicos que resolvessem deficiências físico-funcionais de seres humanos. 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 (Wikipedia, the free encyclopedia., 2016).

O processo de osseointegração é descrito por Davies 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 nesta fase é a aderência da rede de fibrina na superfície do implante. Davies ainda considera que superfícies rugosas oferecem maior retenção da rede de fibrina, dificultando o afastamento dessas estruturas na fase de retração do coágulo. (Davies JE., 2000; Davies JE., 2003)

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. (Davies JE., 2000)

A fase de formação óssea envolve os processos de osteocondução (migração de células com potencial osteogênico para a área do reparo peri-implantar), contração da ferida (responsável também pelo afastamento da ferida da superfície do implante), crescimento aposicional (diferenciação das células em osteoblastos, produção e secreção de matriz óssea) e neoformação óssea. Por fim, a matriz passa a ser mineralizada. (Freiberger JJ., et al 2007; Assael LA., 2006).

15 - Bisfosfonatos versus Implantologia

A reabilitação dentária por meio da instalação de implantes osseointegráveis vem sendo, nos últimos anos, cada vez mais executada. Atualmente, grande parte da população que busca esta alternativa de tratamento apresenta idade superior a sessenta anos, enquadrando-se num grupo de maior probabilidade de incidência de patologias metabólicas, como a osteoporose, que pode atingir até um terço desses pacientes (Chacon GE., et al 2006). O desenvolvimento da osteoporose resulta na diminuição da matriz mineral óssea, necessária à instalação dos implantes e obtenção da estabilidade primária requerida para o processo da osseointegração, que teoricamente inviabilizaria

essa modalidade de tratamento para os pacientes portadores dessa enfermidade (Gonçales ES., et al 2009). Entretanto, estudos demonstram que a implantodontia não é contraindicada nesses casos. Pesquisa laboratorial comprovou a formação de tecido ósseo ao redor dos implantes instalados em tíbia e fêmur de coelhos portadores de osteoporose induzida, ainda que os processos de osteocondução e neoformação óssea sejam até 30% mais lentos do que em espécimes saudáveis, sendo, portanto, necessário um maior período para a total osseointegração. (Chacon GE., et al 2006; Lugero GG., et al 2000).

Nos últimos anos, a ação dos medicamentos Bisfosfonatos para o controle do desenvolvimento da osteoporose por meio do processo de aumento da densidade do tecido ósseo e diminuição de sua reabsorção passou a ser vista como opção terapêutica coadjuvante no processo de osseointegração de implantes odontológicos. (Chacon GE., et al 2006; Bell BM, Bell RE., 2008).

Diversos trabalhos realizados com diferentes drogas desse grupo demonstram o aumento de até 8% da densidade óssea em pacientes que fazem uso sistêmico desses medicamentos nos primeiros três anos de tratamento. O sucesso desse tratamento, porém, ainda é contraditório. Grande parte dos estudos sobre a efetividade dos Bisfosfonatos associada à instalação de implantes osseointegráveis foi realizada em laboratório, não apresentando resultados fiéis para seu uso clínico. (Chacon GE, et al 2006).

A administração de Alendronato uma semana antes do procedimento cirúrgico, estendendo-se pelo período de osseointegração em implantes instalados em tíbia e fêmur de coelhos, não interfere na mineralização e osseointegração num período de seis semanas. (Chacon GE, et al 2006).

Meraw e colaboradores avaliaram a influência do revestimento de implantes com Alendronato sobre o tecido ósseo peri-implantar em cães, concluindo que o bifosfonato aumentou significativamente a neo-formação e a densidade óssea. (Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC., 1999).

O risco de desencadeamento de um processo de ONM devido ao trauma decorrente do procedimento cirúrgico deixa dúvidas sobre a segurança da instalação dos implantes. Até a publicação dos primeiros trabalhos associando o uso de Bisfosfonatos com o desenvolvimento de osteonecrose, as cirurgias para instalação de implantes osseointegráveis em pacientes fazendo uso desses medicamentos eram realizadas sem alterações de protocolos cirúrgicos. (Grant BT., et al 2008).

Grant e colaboradores avaliaram 115 pacientes que faziam uso de Bisfosfonatos orais e foram submetidos à instalação de implantes. Verificando a incidência de ONM pós-operatória, não sendo encontradas lesões em nenhum paciente, concluíram que o uso do medicamento não interfere no sucesso do tratamento, (Grant BT., et al 2008).

Esse resultado foi confirmado pelo estudo de Bell e Bell (2008), que avaliaram 101 implantes instalados em 42 pacientes. Entretanto, Marx e colaboradores ao avaliarem trinta pacientes que desenvolveram quadros de ONM, verificaram que em dois casos (6,7%) o processo foi desencadeado pela instalação de implantes osseointegráveis. (Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ, 2007).

De qualquer modo, ainda que não existam evidências suficientes para a contraindicação de cirurgias eletivas dento alveolares em pacientes que fazem uso de Bisfosfonatos via oral por um período inferior a três anos, todos os pacientes devem ser questionados sobre seu uso e alertados sobre os possíveis riscos e benefícios inerentes aos procedimentos. (Grant BT., et al 2008; Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ, 2007).

Em 2006, a American Dental Association (ADA) publicou diretrizes para a realização de tratamentos cirúrgicos em pacientes que fazem uso constante de Bisfosfonatos orais. De acordo com o documento, planejamentos cirúrgicos que envolvam periósteo ou osso medular em múltiplos sextantes devem ser realizados em etapas, atuando sobre um sextante ou dente por vez, associado ao uso de colutórios e antimicrobianos. Os demais sextantes só devem ser manipulados após um período de dois meses de acompanhamento, sem a incidência de qualquer alteração patológica da área previamente operada (American Dental Association Council on Scientific Affairs., 2006).

Apesar da controvérsia sobre a suspensão ou manutenção da medicação durante o período pré e pós-operatório, a ADA sugere a descontinuidade do tratamento por um período mínimo de três meses para pacientes que fazem uso de Bisfosfonatos orais por mais de três anos, ou que façam uso concomitante de corticosteroides (American Dental Association Council on Scientific Affairs., 2006).

É necessário chamar atenção para o fato de que os estudos relativos à implantodontia se referem ao uso de Bisfosfonatos orais, que, segundo a literatura, apresentam menor incidência de osteonecrose. (American Dental Association Council on Scientific Affairs., 2006).

Os protocolos cirúrgicos para pacientes que fazem uso de Bisfosfonatos endovenosos devem ser diferenciados, uma vez que não existem relatos associando a instalação de implantes com os medicamentos administrados via endovenosa (Grant BT., et al 2008).

16 - Bisfosfonatos versus Enxertos Ósseos

Na impantodontia, a utilização de enxertos ósseos é frequentemente utilizada para reconstrução de rebordos alveolares para instalação de implantes osseointegráveis. Seu uso, porém, pode ser prejudicado pelo processo de reabsorção do enxerto com o passar do tempo, levando a resultados instisfatórios. Com o intuito de minimizar o processo de reabsorção dos enxertos, estudos com inibidores da atividade osteoclástica, como os Bisfosfonatos, vêm sendo realizados com resultados promissores (Altundal H, Sayrak H, Yurtsever E, Göker K., 2007).

Altundal e colaboradores avaliaram a ação da administração subcutânea diária de Alendronato (0,25 mg/Kg) sobre enxertos ósseos realizados em ratos por um período de 12 semanas. A análise histológica revelou uma redução significativa da quantidade e do tamanho dos osteoclastos, assim como das lacunas na periferia do enxerto, quando comparadas ao grupo de controle, que recebeu a administração de solução salina (Altundal H, Sayrak H, Yurtsever E, Göker K., 2007).

Bell e Bell reavaliaram trinta pacientes que faziam uso de Bisfosfonatos orais e foram submetidos à enxertia óssea para posterior instalação de implantes osseointegráveis, totalizando 68 enxertos, tendo observado falha em apenas um caso. Os enxertos foram realizados com osso autógeno, membranas de colágeno e materiais xenógenos, não tendo sido relatadas deiscências ou processos infecciosos (Bell BM, Bell RE., 2008).

De particular importância, o quadro de ONM merece especial atenção. Ainda que estudos demonstrem que as lesões tendem a ser limitadas em sua extensão, casos de grandes lesões já foram reportados, sendo a opção terapêutica de escolha nesses casos a ressecção óssea e a reconstrução por meio de enxertos (Ferrari S., et al 2008).

Em virtude da atividade a longo prazo da maioria dos Bisfosfonatos utilizados atualmente, a reconstrução dos defeitos provenientes da ressecção da peça patológica num leito com vascularização comprometida pode ser inviável. Desse modo, a utilização de enxertos micro vascularizados tem sido indicada com resultados satisfatórios (Ferrari S., et al 2008).

De acordo com Ferrari e colaboradores, o enxerto de fíbula é a opção mais indicada, uma vez que proporciona quantidade de osso satisfatória para a reconstrução mandibular, devolvendo o contorno facial e permitindo a instalação de implantes osseointegráveis para a reabilitação protética. Nesse estudo, os autores apresentam um caso clínico de reconstrução total de mandíbula após mandibulectomia, em virtude da extensa área de osteonecrose em paciente portador de mieloma múltiplo tratado com Bisfosfonatos. Implantes dentários foram instalados no tecido ósseo do enxerto no mesmo procedimento e a prótese foi instalada 12 meses após a cirurgia, não havendo complicações pós-operatórias (Ferrari S., et al 2008).

Segundo Engroff e Kim 2007, o sucesso dos enxertos num leito comprometido pelo uso dos Bisfosfonatos se deve a três fatores: 1) o processo de necrose ocorre exclusivamente em tecido ósseo, uma vez que os tecidos moles da cavidade bucal não são afetados pela medicação; portanto, uma vez que o tecido necrótico é removido e substituído por tecido ósseo sadio, o tecido mole cicatrizará normalmente; 2) o tecido ósseo tanto da mandíbula quanto da maxila apresenta alta concentração de Bisfosfonatos em razão do processo crônico de inflamação e da intensa atividade de remodelação óssea pela

presença dos dentes, o que não ocorre com o tecido ósseo do enxerto, minimizando os riscos de necrose; 3) os Bisfosfonatos atuam inibindo a ação osteoclástica e diminuindo a reabsorção óssea, porém a atividade dos osteoblastos não é afetada, proporcionando neoformação óssea e integração do enxerto (Engroff SL, Kim DD., 2007)

17 - Exame Laboratorial

Tem sido proposto que os testes para monitorar os marcadores da renovação óssea podem ajudar no diagnóstico e risco do desenvolvimento ONM. Os **Telepeptídeos-C Terminal** ou do **Colágeno tipo I (CTx)** são fragmentos de colágeno que são liberados durante a remodelação e renovação óssea. Como os Bisfosfonatos reduzem a formação dos CTx, acredita-se que a contagem dos níveis séricos de CTx poderia ser um indicador confiável no nível de risco. (Engroff SL, Kim DD., 2007)

Os níveis séricos de CTx devem ser maiores que 150 pg/ml para iniciar qualquer procedimento cirúrgico. Valores acima de 150 pg/ml indicam que está ocorrendo remodelação óssea. Se os níveis de CTx estiverem menores que 150 pg/ml, se faz necessária a descontinuidade do uso do bifosfonato, aprovado pelo médico, pelo menos três meses antes do procedimento cirúrgico até que os níveis séricos estejam maiores que 150 pg/ml. Os valores laboratoriais normais de CTx são de 300-600 pg/ml e valores menores que 150 pg/ml conferem um alto risco para o desenvolvimento de ONM. Marx et al (cit. in Madrid C., et al 2009) recomenda a análise dos níveis de CTX em pacientes propostos à colocação de implantes com uma história de terapia com BF's à mais de três anos, ou, à menos mas com associação de terapêutica com corticosteróides ou quimioterapia. (Marx, 2009)

Na análise de valores de CTX, valores inferiores a 100 pg/ml o representam um risco elevado, valores entre os 100 pg/ml e os 150 pg/ml representam um risco moderado e valores superiores a 150 pg/ml representam um risco mínimo de desenvolver ONM.

Após interrupção da terapêutica com BF's Marx et al 2007, demonstra um aumento dos níveis de CTX entre 25,9 pg/ml a 26,4 pg/ml, por cada mês de interrupção. Estes valores indicam uma melhoria na taxa de remodelação óssea e linhas de orientação para efectuar procedimentos de cirurgia oral com o menor risco possível.

Apesar de tudo não existem dados suficientes que nos permitam dizer com certeza que uma interrupção na terapêutica com BF's vá diminuir o risco de desenvolver ONM. O Drug holiday é controverso e sem suporte no Position Paper. (Madrid C., et al 2009)

18 - Denosumab

De acordo com o European Medicines Agency (EMA) , o Denosumab é uma proteína (anticorpo monoclonal), diferente dos Bisfosfonatos porém com mecanismo de ação bastante semelhante, de modo a tratar a perda óssea e a osteoporose. O tratamento torna o osso mais forte e com menor probabilidade de partir, cuja indicações, contra indicações, advertencias e precauções e efeitos farmacológicos encontram-se no site [ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) , no seguinte endereço eletrónico: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf

O osso é um tecido vivo e está sempre a ser renovado. Os estrogénios ajudam a manter os ossos saudáveis. Depois da menopausa, os níveis de estrogénios diminuem o que pode fazer com que os ossos se tornem finos e frágeis. Isto pode levar eventualmente a uma doença chamada osteoporose. A osteoporose também pode ocorrer em homens, devido a uma série de causas, incluindo o envelhecimento e/ou um baixo nível da hormona masculina, a testosterona. Muitos doentes com osteoporose não têm sintomas, mas continuam a estar em risco de partirem ossos, especialmente na coluna, anca e punhos. (EMA, 2016)

A cirurgia ou medicamentos que impedem a produção de estrogénios ou de testosterona utilizados para tratar os doentes com cancro da mama ou da próstata também podem levar a perda óssea. Os ossos tornam-se mais fracos e partem-se com maior facilidade. (EMA, 2016)

18.1 - Indicações

- A osteoporose em mulheres depois da menopausa (pós-menopáusia) e homens que têm um risco acrescido de fratura (fratura de ossos) reduzindo o risco de fraturas da coluna, da anca e outras fraturas.
- A perda óssea resultante da redução do nível hormonal (testosterona) causada por cirurgia ou pelo tratamento com medicamentos em doentes com cancro da próstata.

18.2 - Contra Indicações

- se tem níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia).
- se tem alergia ao Denosumab ou a qualquer outro componente deste medicamento

18.3 - Advertências e Precauções

Fale com seu Médico ou Médico Dentista antes de usar medicamentos com **Denosumab**.

Enquanto estiver em tratamento com Denosumab pode desenvolver um inchaço, zona vermelha na pele, mais frequentemente na parte inferior da perna, com uma sensação de calor e dolorosa ao toque (celulite), e possivelmente com sintomas de febre. Por favor informe o seu médico imediatamente se desenvolver qualquer um destes sintomas.

Informe o seu médico se tem alergia ao látex (a tampa da agulha da seringa pré-cheia contém um derivado do látex).

Também deve tomar suplementos de cálcio e de vitamina D enquanto estiver em tratamento com Denosumab. O seu médico discutirá isto consigo.

Pode ter níveis baixos de cálcio no seu sangue enquanto está a ser tratado com Denosumab. Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes

sintomas: espasmos, puxões ou câibras nos seus músculos, e/ou entorpecimento ou formigueiro nos seus dedos das mãos, dedos dos pés ou à volta sua boca, e/ou convulsões, confusão ou perda de consciência.

Informe o seu médico se tem ou teve problemas graves nos rins, insuficiência renal ou se já precisou de diálise, uma vez que pode aumentar o risco de ter um nível baixo de cálcio no sangue se não tomar suplementos de cálcio.

Um efeito secundário denominado Osteonecrose dos Maxilares ONM tem sido notificado raramente (pode afetar até uma em 1.000 pessoas) em doentes a receber Prolia para a osteoporose. ONM pode surgir após ter interrompido o tratamento.

É importante que tente prevenir que a ONM se desenvolva uma vez que pode ser uma situação médica dolorosa que pode ser difícil de tratar. Por forma a reduzir o risco de desenvolver ONM, há algumas precauções que deve tomar.

Antes de receber tratamento, informe o seu médico ou enfermeiro (profissional de saúde) se:

- tem algum problema na sua boca ou dentes tais como saúde oral deficiente, doença nas gengivas, ou planeia a extração dentária.
- não recebe cuidados orais de rotina ou não faz um *check-up* oral há muito tempo.
- é fumador (uma vez que pode aumentar o risco de ter problemas orais).
- foi tratado anteriormente com um bifosfonato (utilizado para tratar ou prevenir distúrbios ósseos).
- está a tomar medicamentos denominados corticosteroides (tais como a prednisolona ou a dexametasona).
- tem cancro.

O seu médico pode pedir-lhe que efetue uma avaliação dentária antes de iniciar o tratamento com medicamentos com Denosumab.

Enquanto estiver a ser tratado, deve manter uma boa higiene oral e efetuar *check-ups* de

rotina. Se usar próteses dentárias deve assegurar-se que estas estão ajustadas. Se estiver em tratamento oral ou se vai realizar uma cirurgia oral (por exemplo, extração dentária), informe o seu médico sobre o seu tratamento oral e diga ao seu médico dentista que está a ser tratado com Denosumab.

Contacte o seu médico ou dentista imediatamente se sentir alguns problemas na sua boca ou dentes, tais como dentes a abanar, dor ou inchaço ou ferida que não cicatriza ou supuração uma vez que estes podem ser sinais de ONM.

18.4 - Efeitos Farmacodinâmicos

O tratamento com Denosumab reduziu rapidamente a taxa de remodelação óssea, atingindo um valor mínimo para o marcador de reabsorção óssea telopéptido C (CTX) sérico do tipo 1 (redução de 85%) ao fim de 3 dias, com as reduções a manterem-se ao longo do intervalo de administração da dose. No final de cada intervalo de administração da dose, as reduções do CTX estavam parcialmente atenuadas de uma redução máxima $\geq 87\%$ para aproximadamente $\geq 45\%$ (intervalo de 45-80%), refletindo a reversibilidade dos efeitos de Prolia na remodelação óssea, assim que os níveis séricos baixam. Estes efeitos mantiveram-se com a continuação do tratamento. Os marcadores de remodelação óssea atingiram geralmente os níveis anteriores ao tratamento num período de 9 meses após a última dose. Com a reiniciação, as reduções de CTX pelo Denosumab foram semelhantes às observadas em doentes a iniciar tratamento primário com Denosumab.

III - Conclusão

A osteonecrose medicamentosa (ONM) relacionada aos Bisfosfonatos tornou-se um dos mais proeminentes enigmas não apenas da comunidade odontológica, mas também no campo biológico como um todo. Confusão em torno desta patologia existe por diversas razões, incluindo a falta de entendimento sobre como e porque as condições se manifestam.

Os Bisfosfonatos são sem dúvida medicamentos com enormes benefícios, permitindo uma melhoria significativa na qualidade de vida de pacientes portadores de doenças osteodegenerativas como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia, em doenças oncológicas com metástase óssea em tumores sólidos e em mieloma múltiplo.

A literatura ainda não se mostra conclusiva no que diz respeito à interferência dos Bisfosfonatos na osteointegração.

A osteonecrose dos maxilares (ONM) é um efeito adverso associado à terapêutica com Bisfosfonatos. O desenvolvimento desta patologia pode ser desencadeado por cirurgias invasivas ou traumas ósseos. As extrações dentárias são o maior fator de risco para o seu desenvolvimento. A dose administrada, potência e tempo de terapêutica com Bisfosfonatos, são variáveis que podem aumentar o risco de ONM.

O fato de os Bisfosfonatos interferirem com os mecanismos de reabsorção do osso, inibindo a capacidade dos osteoclastos de o reabsorver, vai levar a alterações nos mecanismos de remodelação, renovação e formação de novo osso, podendo levar a alterações no processo de osteointegração de implantes. A instalação de implantes em pacientes sob terapêutica com Bisfosfonatos requer cautela e criteriosa avaliação clínica do paciente.

Pacientes submetidos a instalação de implantes sob terapêutica com Bisfosfonatos orais, apresentam bons índices de sucesso. O paciente candidato à cirurgia para a instalação de implantes deve ser informado do risco de desenvolver ONM e orientado a efetuar uma boa higiene oral e visitas regulares ao cirurgião dentista, essenciais para controlar e diminuir o risco de desenvolver ONM. Pacientes que tomam Bisfosfonatos orais a mais

de três anos, pode ser necessário a descontinuação da terapêutica cerca de três meses antes da instalação dos implantes.

Pacientes administrados com Bisfosfonatos por via intravenosa, apresentam maior risco de desenvolver esta patologia. Nesses pacientes, o Médico Dentista deve ter uma abordagem conservadora e efetuar todos os tratamentos mais invasivos, se necessários, antes do início da terapêutica. A instalação de implantes em pacientes sob este tipo de terapêutica é contra-indicada, devido ao alto risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares (ONM).

Ainda não existe um protocolo definido quanto ao tratamento desses pacientes. Contudo sugere-se que, de forma preventiva, o cirurgião dentista solicite exame de CTX para melhor avaliação do paciente, sendo essencial a multidisciplinaridade para prevenção e tratamento desses casos.

IV - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Abdou, W. M., A. Shaddy A. A. (2009). The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. *Arkivoc Journal*, (9), pp.143-182
2. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (2007). *J Oral Maxillofac Surg*; 65(3), pp. 369-376.
3. Altundal H, Sayrak H, Yurtsever E, Göker K (2007). Inhibitory effect of alendronate on bone resorption of autogenous free bone grafts in rats. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(3), p. 508- 16.
4. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy (2006): Expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc*. 137(8) p.1144-50.
5. Assael LA (2006). A time for perspective on bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*; 64(6) p.877-9.
6. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* . 23(34), pp. 8580-8587.
7. Bell B. M., Bell R. E. (2008). Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg*. (66), pp. 1022-1024
8. Butletí de Farmacovigilància de Catalunya (2005). Osteonecrosis Maxilar. 3(3), pp 10-11.
9. Chacon GE, Stine EA, Larsen PE, Beck FM, McGlumphy EA (2005). Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*. 64(7), p1005-9.
10. Coelho A., Gomes P., Fernandes M. (2010). Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*. (51), pp. 95-101
11. Coelho A., Gomes P., Fernandes M. (2010). Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte II: Linhas de Orientação na Consulta de Medicina Dentária. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*. (51), pp. 185-191
12. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM (2007). Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 356(18), pp. 1895-1896
13. Davies JE (1998). Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont*. 11(5), pp. 391- 401.
14. Davies JE (2000). Bone engineering. Toronto: Em Squared Inc.
15. Davies JE (2003). Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 67(8), pp. 932-49.
16. Durie BG, Katz M, Crowley J (2005). Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates (letter). *N Engl J Med*. 353(1), pp.99-102.
17. Engroff SL, Kim DD (2007). Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? *J Oral Maxillofac Surg*. 65(11), pp. 2374-85.
18. European Medicines Agency Home Page - EMA .
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Product_Information/

- human/001120/WC500093526.pdf , (Consultado em 10 de julho de 2016)
19. Fernández A. J. F., Martínez J. B.,Diago M. P., Bagán J.V. (2009). Bisphosphonates and dental implants: Current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 14(7), pp. 355-60.
 20. Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, et al. (2008). Fibula free flap with endosseous implants for re- constructing a resected mandible in bisphosphonate osteo-necrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 66(5), pp. 999-1003.
 21. Fleish H. (2000). Bisphosphonates in Bone Disease. *Academic Press*, Switzerland
 22. Fleish, H. (1998). Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews*, (19), pp. 80–100
 23. Fleish, H. (2001). Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.*, (4), pp. 30-34
 24. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. (2007) Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 65(7), pp.1321-7.
 25. Gnat M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. (2009) Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 360(7), pp.679-691.
 26. Gonçalves ES, Sant’Ana E, Cury M, Ferreira-Júnior O, Carvalho PSP (2009). A terapia em bifosfonatos e a osseointegração. *Carvalho PSP. Osseointegração – 20 anos. Visão contemporânea da Implantodontia. São Paulo: Quintessence*. pp. 21-30
 27. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA (2008). Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 66(2), pp.223-30.
 28. Hellstein JW, Marek CL (2005). Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*. 63(5), pp. 682-89.
 29. Herbozo PJ, Briones DL, Ferres AJ, Torrealba RL (2007). Severe spontaneous cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 65(8), pp. 1650-4.
 30. <https://pt.wikipedia.org/wiki/Osteointegração>
 31. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L (2007). A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate - related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*. 18(12), pp. 2015-2019.
 32. Jeffcoat MK (2006). Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 21(3) pp. 349-353.
 33. Kim Y., Lee B., Kwon Y., Suh J., Jenn S. (2010). Study on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): case report and literatur review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, (36), pp. 291-302
 34. Kimmel DB (2007). Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res*. 86(11), pp. 1022-1033.
 35. Kos M., Luczak K. (2008). Osteonecrosis of the Jaws Associated with Administration of Bisphosphonates. *Adv Clin Exp Med*, 17(5), pp. 575-581
 36. Koulocheris P, Weyer N, Liebehenschel N, Otten JE, Gutwald R, Schmelzeisen R (2008). Suppurative maxillary sinusitis in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla: report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 66(3), pp. 539-42.
 37. Lugero GG, de Falco Caparbo V, Guzzo ML, König B Jr, Jorgetti V (2000). Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits. *Implant*

- Dent.* 9(4), pp. 303-9.
38. Madrid C, Sanz M (2009). What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Impl Res.* 20(4 Suppl), pp. 87-95.
 39. Mariotti A. (2008). Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Dental Education* 72(8), pp. 919-929
 40. Marx RE (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 61(9), pp. 1115-7
 41. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ (2007). Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 65(12), pp. 2397-410.
 42. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN (2007). Nature and frequency of bisphosphonate - associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 65(3), pp. 415- 423.
 43. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC (1999). Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol.* 70(2), pp. 151-8.
 44. Migliorati C., Casiglia J., Epstein J., Jacobsen P., Siegel M., Woo S. (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis. *JADA*, (136), pp. 1658- 1668.
 45. Morfologia do osteoclasto ativo e inativo. (Adaptado:Shanbhag A., (2006) Use of Bisphosphonates to Improve the Durability of Total Joint Replacements. *J Am Acad Orthop Surg.* (14), pp. 215-225.
 46. Osteoclastos e osteoblastos em um osso normal (azul de toluidina, X100) (2000). Fonte: <http://images.google.com.br>. Copyright David W. Dempster, PhD. Consultado em 12 de março de 2016.
 47. Papapetrou P. (2009). Bisphosphonate-associated adverse events. *HORMONES*, 8(2), pp. 96- 110
 48. Regev E, Lustmann J, Nashef R. (2008). Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 66(6), pp. 1157-61.
 49. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 62(5), pp. 527-34.
 50. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 62(5), pp. 527-34.
 51. Russel G. (2006). Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone disease- future prospects. *Long term healthcare*, pp. 9-15
 52. Seeley R., Stephens T. & Tate P. (2005). *Anatomy & Physiology*. McGraw-Hill, U.S.A.
 53. Senel FC, Saracoglu Tekin U, Durmus A, Bagis B. (2007) Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clo-dronate): report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 65(3), pp. 562-5.
 54. Tarassoff P, Csermak K. (2003). Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 61(10), pp. 1238-1239.
 55. Vasconcellos DV, Duarte MEL, Maia RC.(2003). Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Revista brasileira de cancerologia.* 50(1), pp. 45-54.
 56. Williams K. R. (2004). The Bisphosphonate Story: From Detergents to Bone Disease. *Journal of Chemical Education*, (81), p. 10.
 57. Woo S., Hellstein J., Kalmar J. (2006). Systematic Review: Bisphosphonates and

- Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med*, (144), pp. 753-761.
58. Zavras AI, Zhu S. (2006) Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(6), pp. 917-23.